

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Fiabilidad de la elastografía de transición para predecir
eventos hepáticos y supervivencia en pacientes coinfectados
por VIH y VHC**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Cristina Díez Romero

Directores

Juan Berenguer Berenguer
Jesús Millán-Núñez Cortes
Leire Pérez Latorre

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**“FIABILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN PARA PREDECIR
EVENTOS HEPÁTICOS Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES COINFECTADOS
POR VIH Y VHC”**

Cristina Díez Romero

Directores:

Juan Berenguer Berenguer

Jesús Millán Núñez-Cortes

Leire Pérez Latorre

Madrid 2015



Universidad Complutense

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

Don Juan Berenguer Berenguer, Don Jesús Millán Núñez-Cortés y Doña Leire Pérez Latorre,

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación titulado ***“FIABILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN PARA PREDECIR EVENTOS HEPÁTICOS Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES COINFECTADOS CON VIH Y VHC”***, presentado por **CRISTINA DÍEZ ROMERO**, se ha realizado bajo nuestra dirección y supervisión y consideramos que reúne todos y cada uno de los requisitos necesarios para ser presentado como Tesis Doctoral, y defendida ante el Tribunal correspondiente para optar al grado de Doctor en Medicina.

Y para que conste, se firman el presente certificado en Madrid a uno de Octubre del 2015.

J. Berenguer Berenguer

J. Millán Núñez-Córtés

L. Pérez Latorre

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Quiero dedicar esta tesis doctoral a todas aquellas personas que han estado a mi lado durante todo este tiempo.

En primer lugar, me gustaría mostrar mi gratitud a los directores de esta tesis, por la dedicación que siempre me han prestado, por su orientación y valiosos consejos que han hecho que este trabajo saliera adelante. En especial al Dr. Juan Berenguer por darme la oportunidad de aprender y crecer profesionalmente a su lado.

De forma especial quiero agradecer a mis padres su cariño y apoyo constante. Gracias por enseñarme que con esfuerzo no hay ningún sueño que no se pueda alcanzar.

También, quiero expresar mi gratitud a mis hermanos y sobrinos por mostrarme su apoyo de forma incondicional, gracias por hacer siempre que hasta lo más difícil parezca fácil estando a vuestro lado.

Mi gratitud también para el resto de mi familia y amigos por sus ánimos incesantes, y mis disculpas por las horas que les ha robado este trabajo.

Deseo mostrar también mi agradecimiento a todo el personal de “los 4100”, y en especial a la Dra. Pilar Miralles, por enseñarme cada día que el trabajo se puede hacer de forma brillante y humana a partes iguales.

Y por último, quiero agradecer a todos los pacientes que han participado, de forma altruista y desinteresada, en este y otros proyectos de investigación.

ÍNDICE

I.	RESUMEN/SUMMARY	Pag.1
(1)	RESUMEN	Pag.2-7
(2)	SUMMARY	Pag.8-12
II.	INTRODUCCIÓN	Pag.13
(1)	Epidemiología de la infección por VHC	Pag.15
(a)	Infección de VHC en el mundo	Pag.15
	Seroprevalencia	Pag.15-16
	La carga de la enfermedad	Pag.16-17
(b)	Infección por VHC en pacientes coinfectados por el VIH	Pag.17
	Datos de prevalencia en el mundo, Europa y España	Pag.17-19
	Hepatitis C aguda en HSH	Pag.19-20
(2)	Historia natural de la infección por VHC	Pag.20
(a)	Historia natural de la hepatitis C	Pag.20-23
(b)	Historia natural de la hepatitis C en pacientes infectados por VIH	Pag.23
	Efectos del VIH sobre la historia natural hepatitis C	Pag.23-24
	Efectos de la infección por VHC sobre la historia natural del VIH	Pag.24-25
	Transcendencia clínica de la coinfección	Pag.25
(3)	Estadificación de la fibrosis hepática	Pag.25
(a)	Importancia de la estadificación	Pag.25-26
(b)	Biopsia hepática	Pag.26-27
(c)	Métodos no invasivos	Pag.27

	Métodos de laboratorio	Pag.27-28
	Elastografía de transición	Pag.28-31
(4)	<u>Manejo de la coinfección por VIH y VHC</u>	Pag.32
(a)	Tratamiento del VIH	Pag.32
(b)	Tratamiento del VHC	Pag.33-36
	Beneficios de la erradicación del VHC	Pag.36-38
III.	JUSTIFICACIÓN, HIPOTESIS Y OBJETIVOS	Pag.39
	Justificación	Pag.41-41
	Hipótesis	Pag.43
	Objetivos	Pag.43
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS	Pag.45
(1)	<u>Diseño del estudio</u>	Pag.47
(2)	<u>Población de estudio</u>	Pag.47-48
(3)	<u>Variables</u>	Pag.48-52
(4)	<u>Definiciones</u>	Pag.52-57
(5)	<u>Análisis estadístico</u>	Pag.57-60
V.	RESULTADOS	Pag.61
(1)	<u>Estudio descriptivo de los pacientes incluidos</u>	Pag.63-73
(2)	<u>Variables relacionadas con eventos hepáticos y mortalidad</u>	Pag.73-78
(3)	<u>Identificación del punto de corte de rigidez hepática para predecir o descartar eventos hepáticos (Objetivo primario)</u>	Pag.79-82
(4)	<u>Comparación de la capacidad pronóstica de la elastografía de transición y el índice FIB-4</u>	Pag.83-87
VI.	DISCUSIÓN	Pag.89-102

VII.	CONCLUSIONES	Pag.103-105
VIII.	BIBLIOGRAFIA	Pag.107-133
IX.	ANEXOS	Pag.135-145
X.	ABREVIATURAS	Pag.147-150

RESUMEN/SUMMARY

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN

La coinfección por el VHC ha sido la principal comorbilidad de los pacientes infectados por el VIH debido a que ambos virus comparten mecanismos de transmisión [1]. En el paciente infectado por VIH, la coinfección por el VHC es un problema de gran magnitud no solo por su frecuencia, sino porque la progresión de la fibrosis hepática es más rápida que entre la población no infectada por VIH. Todo ello ha contribuido a que las complicaciones asociadas con la enfermedad hepática terminal por VHC hayan sido una de las principales causas de morbilidad en pacientes coinfectados por VIH después de la introducción de la terapia antirretroviral de gran eficacia [2].

Uno de los aspectos más importantes en la asistencia de los pacientes con hepatitis C es la estadificación de la fibrosis hepática, pues resulta imprescindible para la toma de decisiones terapéuticas y para establecer el pronóstico de los pacientes [3].

Tradicionalmente esto se ha llevado a cabo mediante biopsia hepática [4, 5]. Sin embargo, este es un procedimiento cruento y no tan fiable como normalmente se asume dado que no siempre se obtiene una muestra lo suficientemente grande y que la fibrosis hepática no tiene una distribución homogénea, de lo que se derivan problemas de muestreo [6].

Uno de los principales cambios en la práctica de la hepatología de la última década ha sido el abandono por parte de los clínicos de la biopsia como procedimiento de elección para la estadificación de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C, y la adopción casi mayoritaria de métodos no invasivos para este cometido, entre los cuales destaca la elastografía de transición [7]. Se han publicado muchos artículos que

confirman que este es un procedimiento fiable especialmente para la identificación de aquellos pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis y de aquellos con fibrosis nula o leve [8]. Sin embargo, existe menos información sobre el valor pronóstico de la elastografía de transición, entre otras razones porque es una técnica todavía novedosa y no ha dado tiempo a llevar a cabo estudios observacionales lo suficientemente largos que permitan responder a esta importante pregunta.

Todo lo expuesto antes, nos impulsó a llevar a cabo un estudio con esta finalidad en pacientes coinfectados. A nuestro juicio es muy necesario obtener información específica en este grupo de pacientes en los que la historia natural de la hepatitis C tiene un curso acelerado.

2. OBJETIVOS

- Objetivo principal

Identificar puntos de corte de rigidez hepática por elastografía de transición para poder confirmar o descartar el riesgo de eventos hepáticos en pacientes coinfectados por VIH/VHC.

- Objetivos secundarios

a). Identificar otras variables predictoras de eventos hepáticos y mortalidad en pacientes coinfectados por VIH/VHC con especial énfasis en variables relacionadas con el tratamiento del VIH y el tratamiento del VHC.

b). Comparar la capacidad para predecir eventos hepáticos de la elastografía de

transición y el índice no invasivo FIB-4.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue observacional y retrospectivo y se llevó a cabo en tres grandes centros hospitalarios de España. Se incluyeron en el estudio pacientes adultos coinfectados por VIH/VHC que en el momento de realización del primer estudio de elastografía de transición tenían enfermedad hepática compensada. Se recogieron variables demográficas y relacionadas con la infección por VIH y por el VHC en el momento basal; así como variables relacionadas con el tratamiento de ambas infecciones víricas durante la evolución. La variable primaria de desenlace fue la aparición de eventos hepáticos definidos como descompensación o carcinoma hepatocelular, cualquiera que ocurriese primero. En su análisis, tuvimos en cuenta a la muerte como riesgo competitivo.

Para el análisis del objetivo primario descartamos a los pacientes que habían tenido durante la evolución respuesta viral sostenida o con recidiva. Siguiendo la metodología recomendada para la validación de pruebas diagnósticas dividimos de manera aleatoria a los pacientes en una cohorte de estimación integrada por dos tercios de los individuos y en una cohorte de validación integrada por el tercio restante.

4. RESULTADOS

Se incluyeron 1303 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y que eran mayoritariamente hombres que habían adquirido la infección por VIH por el consumo de drogas por vía intravenosa. Casi todos recibían tratamiento antirretroviral y tenían

buen estado inmunológico y supresión completa de la replicación del VIH en el momento basal. Tenían cirrosis uno de cada cuatro o uno de cada cinco según el punto de corte de elastografía de transición fuera $> 12,5$ kPa o $> 14,5$ kPa. Durante el seguimiento, cerca de la mitad recibieron tratamiento anti-VHC y de los tratados, algo menos de la mitad logró respuesta viral sostenida.

Tras una mediana de seguimiento de casi seis años pudimos demostrar que las dos únicas variables que se asociaron de manera independiente tanto con el desarrollo de eventos hepáticos como de muerte fueron la rigidez hepática en el momento basal y la respuesta viral sostenida.

Para el objetivo primario analizamos 963 pacientes, tras descartar 340 que habían tenido durante la evolución respuesta viral sostenida o recidiva. Pudimos determinar mediante curvas ROC que la elastografía de transición era muy fiable para predecir eventos hepáticos tanto en el grupo de estimación como de validación, con áreas bajo la curva ROC de 0,85 y 0,88, respectivamente. Teniendo esto presente, a partir de la curva ROC del grupo de estimación identificamos que el punto de corte de rigidez hepática de 12 kPa era, de todos los posibles puntos de corte con valor predictivo negativo por encima del 98%, el que más alto valor predictivo positivo tenía. Este punto de cohorte de 12 kPa se correspondía además en las curvas ROC con el índice J de Youden, que es el punto óptimo de corte cuando una prueba diagnóstica se expresa en resultados numéricos y no dicotómicos

Analizando a los 1160 pacientes de nuestra cohorte que tenían en el momento basal información sobre los valores de rigidez hepática y de FIB-4, encontramos que la capacidad predictiva (en un análisis mediante curvas ROC) tanto de evento hepático,

como de muerte o de la variable compuesta por ambos (cualquiera que ocurriese primero) fue significativamente superior para la elastografía de transición que para FIB-4. Estos hallazgos fueron confirmados mediante un análisis con curvas ROC tiempo dependientes, en donde se demostró la mejor capacidad predictiva de la elastografía de transición a lo largo de 5 años.

5. CONCLUSIONES

1. La elastografía de transición es un método muy fiable para predecir la aparición de eventos hepáticos (descompensación o carcinoma hepatocelular, cualquiera que ocurra primero) en pacientes coinfectados por VIH/VHC con hepatopatía compensada.
2. En un análisis de supervivencia considerando a la muerte como riesgo competitivo, la rigidez hepática en el momento basal (determinada por elastografía de transición) y la respuesta viral sostenida se asociaron de manera independiente tanto con el desarrollo de eventos hepáticos como de muerte, en pacientes coinfectados por VIH/VHC con hepatopatía compensada.
3. Un valor de rigidez hepática de 12 kPa es el mejor punto de corte para diferenciar poblaciones con bajo riesgo o con alto riesgo de padecer eventos hepáticos a cinco años, en pacientes coinfectados por VIH/VHC con hepatopatía compensada.
4. La elastografía de transición es un método más fiable que el índice serológico FIB-4 para la predicción de eventos hepáticos y de muerte, en pacientes coinfectados por VIH/VHC con hepatopatía compensada.

SUMMARY

1. INTRODUCTION:

HCV coinfection has been the major comorbidity of patients infected by HIV because both viruses share transmission mechanisms [1]. In HIV-infected patients, HCV coinfection is a major problem not only because of their frequency, but because the progression of liver fibrosis is faster than among HIV-uninfected population. All this has contributed to the emergence of end-stage liver disease due to HCV as a major cause of morbidity and mortality in patients coinfecting with HIV after the introduction of effective antiretroviral therapy [2 70].

One of the most important aspects in the care of patients with hepatitis C is the staging of liver fibrosis, since it is essential for making treatment decisions and to establish the prognosis of patients [3]. Traditionally, this has been done by liver biopsy [4 2429, 5 2427]. However, this is an invasive procedure and not as reliable as normally assumed since due to sampling errors and non-homogeneous distribution of fibrosis [6 2430].

One of the major changes in the practice of hepatology in the last decade has been the abandonment of liver biopsy as a method of choice for staging of liver fibrosis in patients with hepatitis C, and the widespread adoption of noninvasive methods including transient elastography [7 201]. Many articles have been published confirming that transient elastography is a reliable method for identifying patients with advanced fibrosis or cirrhosis and those with null or mild fibrosis [8]. However, there is less information about the prognostic value of transient elastography, among other

reasons because it is still a novel technique and there are no large observational studies to answer this important question.

All the reasons mentioned above prompted us to conduct a study analyzing the prognostic ability of transient elastography in coinfecting patients.

2. OBJECTIVES:

- **Main objective**

To identify cutoffs of liver stiffness by transient elastography to confirm or rule out the risk of liver-related events in patients coinfecting with HIV / HCV.

- **Secondary objectives**

a). To identify predictors of liver-related events and mortality in patients coinfecting with HIV / HCV with special emphasis on variables related to treatment of HIV and HCV treatment.

b). To compare the ability of transient elastography and the non-invasive index FIB-4, to predict liver-related events in coinfecting patients

3. METHODOLOGY

The study was observational, retrospective and was conducted in three major hospitals in Spain. We included patients coinfecting with HIV/HCV that, at the time when the first study of transient elastography study was performed, had compensated liver disease.

The primary outcome variable was the occurrence of liver-related events defined as decompensation or hepatocellular carcinoma, whichever occurs first. In the analysis, death was considered as a competing risk.

For the analysis of the primary endpoint we dismiss patients who had had during evolution sustained viral response or relapse. Following the recommended validation of diagnostic tests we randomly allocated patients to an estimation cohort (two-thirds) and a validation cohort (one-third).

4. RESULTS

A total of 1303 patients met the inclusion criteria. They were mostly men who had acquired HIV by injection drug use. Almost all they are receiving antiretroviral therapy and had good immune status and complete suppression of HIV replication at baseline. One in four or one in five had cirrhosis depending of whether the cutoff of transient elastography was > 12.5 kPa or > 14.5 kPa. During follow-up, about half received HCV treatment and nearly half achieved SVR.

After a median follow-up of almost six years we demonstrated that the only two variables that were independently associated with the development of liver-related events were death as liver stiffness at baseline and SVR.

For the primary endpoint, we analyzed 963 patients, discarding 340 patients that during evolution achieve sustained viral response or end of treatment response with subsequent relapse. We were able to determine by ROC curves that transient elastography was very reliable in predicting liver-related events in both the estimation and validation groups, with areas under the ROC curve of 0.85 and 0.88, respectively.

Analyzing the results of ROC curve in the estimation group, we identified that the cutoff of 12 kPa was, of all possible cutoffs with negative predictive values above 98%, the one with the highest positive predictive value. The cutoff value of 12 kPa corresponded with the J Youden index, which is the optimal cut when a diagnostic test is expressed in numerical results and not dichotomous

Analyzing the 1160 patients in our cohort that had at baseline information on the values of liver stiffness and FIB-4, we found that the ability for predicting liver-related events, death or the composite endpoint of both, was significantly higher for elastography transition to FIB-4. These findings were confirmed by analysis with time dependent ROC curves.

5. CONCLUSIONS:

1. Transient elastography is a very reliable method for predicting the occurrence of liver-related events (decompensation or hepatocellular carcinoma, whichever occurs first) in patients coinfecting with HIV / HCV with compensated liver disease.
2. In a survival analysis considering death as a competing risk, liver stiffness at baseline (measured by transient elastography) and SVR were independently associated with both the development of liver-related events and death in patients coinfecting with HIV / HCV with compensated liver disease.
3. A value of liver stiffness of 12 kPa is the best cutoff for differentiating

populations at low or high risk of developing liver-related events over five years in patients coinfecting with HIV / HCV with compensated liver disease.

4. Transient elastography is a more reliable method than the FIB-4 index for prediction of liver-related events and death in patients coinfecting with HIV/HCV with compensated liver disease.

INTRODUCCIÓN

1. Epidemiología de la Infección por VHC

a. Infección de VHC en el mundo

Seroprevalencia

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema sanitario de gran magnitud en el mundo [9, 10]. De acuerdo con estimaciones recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 185 millones de personas en todo el mundo están infectadas por el VHC [11], lo que supone entre el 2,2% al 3% de la población del planeta [9].

La prevalencia de infección por VHC varía sustancialmente según las diferentes regiones geográficas y el panorama general en la actualidad no parece haber cambiado sustancialmente desde las primeras estimaciones que llevó a cabo la OMS en 1997 [12]. Así, las regiones con mayor prevalencia de infección por el VHC se localizan en el este y sur del continente asiático, con más de 50 millones de personas infectadas, y el norte y el occidente de África, con más de 15 millones de personas infectadas [10].

Según estudios recientes, la prevalencia de infección crónica por VHC en la población general varía mucho entre los diferentes países, desde el 0,3% en Austria, Inglaterra, Alemania y Francia hasta el 7,3% en Egipto; situándose la cifra en España en el 1,5% [13]. Es importante tener en cuenta que la proporción de la población infectada que ha sido diagnosticada varía entre menos del 20% en países de bajos o medianos ingresos como Egipto, Brasil y Turquía a más de 80% en países como Australia y Suecia. En otros países como España, Portugal, Suiza o Austria la cifra de población diagnosticada se

sitúa en torno al 40% [14].

Toda la información sobre la epidemiología del VHC hay que contemplarla teniendo en cuenta que los datos proceden en la mayoría de los casos de estudios transversales de prevalencia llevados a cabo en poblaciones seleccionadas como donantes de sangre o pacientes con enfermedad hepática crónica [12]. El hecho de que estos estudios no estén basados en la población general, hace que la epidemiología real de la infección por VHC continúe siendo en cierta forma desconocida por la ausencia de datos precisos de seroprevalencia y de carga real de la enfermedad [9].

La carga de la enfermedad

La infección por VHC es actualmente la primera causa de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular en el mundo [15] y se calcula que cerca de 350.000 muertes por año son consecuencia de enfermedades relacionadas con la infección crónica por VHC [10]. En los países con altos recursos económicos, el VHC es la primera causa de muerte relacionada con el hígado y la principal indicación de trasplante hepático. Es digno de mención que a lo largo de los últimos 10 años el VHC ha superado al VIH como causa de muerte en la población general en algunos países como los EEUU [16].

Se prevé que el número total de individuos infectados VHC disminuirá en la próxima década en casi todos los países debido a una reducción de los factores de riesgo para nuevas infecciones (por ejemplo, la detección de suministro de sangre), el envejecimiento de la población infectada, el correspondiente aumento en la mortalidad y el tratamiento de las personas infectadas. Sin embargo, a pesar de que el número total de individuos infectados se espera que disminuya, es importante tener en cuenta que los que permanecen infectados progresarán a estadios más avanzados

de enfermedad hepática por lo que es esperable un aumento muy importante en el número de pacientes con cirrosis, carcinoma hepatocelular, descompensación hepática y en última instancia de muertes por hepatopatía [17].

b. Infección por VHC en pacientes coinfectados por el VIH

Datos de prevalencia en el mundo, Europa y España.

La coinfección por el VHC y el VIH es muy frecuente dado que ambos virus comparten vías de transmisión. Se estima que entre el 15-30% de las personas infectadas por el VIH en el mundo lo están también por el VHC [1].

La prevalencia de la coinfección por VIH y VHC en las diferentes áreas geográficas depende mucho del modo de transmisión del VIH predominante en dichos lugares y es mayor en sitios en donde la transmisión por consumo de drogas por vía endovenosa ha sido o es la vía principal de transmisión del VIH. Es importante tener en cuenta que si bien la vía sexual es un mecanismo de transmisión muy eficiente para el VIH, no lo es para el VHC. Sin embargo, el riesgo de transmisión tras exposición a sangre de forma percutánea es 10 veces superior para el VHC que para el VIH [18].

En Europa no disponemos de datos actualizados de prevalencia de infección por VHC entre personas infectadas por el VIH. En estudios llevados a cabo hace más de una década se estimó que la prevalencia de coinfección por el VHC era superior al 50% en países del sur como España e Italia e inferiores al 15% en países del norte como Alemania y Dinamarca [19].

España ha sido tradicionalmente uno de los países del mundo con mayor prevalencia de coinfección por VHC entre los pacientes infectados por el VIH. Sin embargo, en los últimos años la prevalencia de coinfección por VHC ha descendido de forma radical tal

y como ha sido puesto de manifiesto en estudios transversales de prevalencia liderados por González-García y llevados a cabo en el seno del Grupo de Estudio del Sida (GeSIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) que han mostrado que la prevalencia de infección activa por VHC (definida por la presencia de ARN-VHC en plasma) en pacientes infectados por VIH en Hospitales Españoles pasó a ser del 53% en 2002 [20] al 31% en 2010 [21].

Estos cambios tan importantes en la epidemiología de la coinfección por VIH/VHC en España se deben a diversos factores. El primer factor que merece la pena mencionar es el drástico descenso del consumo de drogas intravenosas como mecanismo de transmisión de la infección por el VIH que ha quedado bien reflejado en un estudio llevado a cabo en la Cohorte de la Red Española de Sida (CoRIS) que reveló que el consumo de drogas por vía parenteral como mecanismo de transmisión del VIH se redujo del 67,3 % en 1997 al 14,5% en el año 2006 entre los pacientes españoles infectados por el VIH atendidos por primera vez en los hospitales afiliados a CoRIS. También se observó una disminución paralela en la prevalencia de la coinfección por el VHC en los pacientes atendidos por primera vez en los hospitales que pasó del 73,8 % en 1997 al 19,8% en 2006 [22]. Otros factores que también han contribuido a reducir la prevalencia de coinfección por VHC entre los pacientes infectados por VIH incluyen las tasas de mortalidad más altas en pacientes coinfectados por VIH/VHC que en los pacientes mono infectados por el VIH [23], el uso de regímenes de tratamiento antirretroviral más eficaces y más seguros para todos los escenarios clínicos, y finalmente la disponibilidad de los tratamientos anti-VHC, que pueden modificar radicalmente la historia natural de la hepatitis C [24].

Con respecto a las características clínicas de los pacientes coinfectados la información más completa disponible hasta la fecha es el segundo corte transversal de GeSIDA llevado a cabo en 2010 que mostró que los genotipos predominantes eran el 1 (57-61%), el 4 (15-20%) y el 3 (12-15%); que el 30% de los pacientes coinfectados tenía cirrosis hepática confirmada por biopsia hepática y/o elastografía de transición y que cerca de la mitad de los pacientes habían recibido con anterioridad un tratamiento basado en interferón pegilado y ribavirina [21].

Hepatitis C aguda en HSH

A comienzos del presente siglo se comenzaron a describir brotes epidémicos de hepatitis C aguda entre hombres que tienen sexo con hombres en países del norte y del centro de Europa (Inglaterra, Francia, Alemania y los Países Bajos), Australia y los EEUU [25], y pocos años después también en ciudades de España como Madrid [26] y Barcelona [27].

En general estos brotes son el resultado de una conjunción de factores que incluyen las relaciones sexuales en grupo con penetración anal sin protección en muchas ocasiones traumáticas y bajo los efectos de nuevas drogas de diseño inhaladas o inyectadas. En gran medida, estas prácticas de riesgo se deben a la percepción de que la infección por VIH no es ya una enfermedad invariablemente mortal y que la transmisión del VIH es prácticamente nula cuando la persona infectada tiene supresión completa del VIH con tratamiento antirretroviral, olvidando que se puede transmitir por vía sexual diferentes infecciones [18]. La mayoría de los estudios han identificado como factores de riesgo el coito anal receptivo sin protección, el número elevado de parejas sexuales, la coexistencia de otras enfermedades de transmisión sexual y el consumo de drogas, en

ocasiones por vía parenteral, durante las relaciones sexuales. [25-28]. La prevención de la exposición sexual del VHC en hombres que tienen sexo con hombres es considerada por algunos autores como una auténtica emergencia epidemiológica [1]. Estos mismos autores, también alertan que en algunos países como EEUU se está observando un aumento considerable de casos de hepatitis aguda por VHC en gente joven debido al consumo de heroína intravenosa [1].

2. Historia natural de la infección por VHC

a. Historia natural de la hepatitis C

La historia natural de la infección por el VHC se conoce mal, dado que en la mayoría de los casos tanto la primoinfección como el curso clínico de la fase crónica cursan de manera asintomática [29].

Durante la fase aguda se puede detectar muy precozmente el ARN-VHC y después de las primeras 4-12 semanas pueden detectarse elevaciones de la ALT (hasta más de 10 veces por encima del límite superior de la normalidad) y de la bilirrubina. Son pocos los pacientes que desarrollan ictericia y otros síntomas durante la fase aguda [29, 30] .

En una minoría de individuos, la infección se aclara espontáneamente a lo largo de los 3 ó 4 primeros meses, siendo muy improbable que esto suceda a partir del sexto mes. Se han identificado diferentes factores que se asocian con aclaramiento espontáneo de la infección tras la fase aguda como el polimorfismo IL28B CC, el alelo DQB1/0301 del complejo mayor de histocompatibilidad HLA-II2, la presencia de una respuesta inmunológica potente de CD4+ y las concentraciones séricas bajas de la proteína inducible por interferón [29, 30]. También se ha identificado como factor predictivo de

aclaramiento espontáneo el descenso rápido del ARN-VHC en las primeras 4 semanas tras la primoinfección [29, 30].

Tras la fase aguda, un 55%-80% de los individuos desarrolla hepatitis C crónica [31, 32]. Se han identificado factores que se asocian con mayor riesgo de desarrollar hepatitis C crónica como la mayor edad en el momento de la infección, el sexo masculino, el consumo de alcohol y la coinfección por el VIH o por otros virus hepatotropos [29, 31, 33]. La hepatitis C crónica cursa habitualmente de forma asintomática siendo la astenia el síntoma más frecuente. En ausencia de tratamiento eficaz, hasta el 10%-40% de las personas con hepatitis crónica C desarrollarán cirrosis [11, 34] en un tiempo medio de 40 años desde el momento de la infección. Una vez establecida la cirrosis, el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular varía en torno al 1%-3% al año [15].

Aunque el órgano diana de la infección por el VHC es el hígado, el establecimiento de la infección viral crónica con replicación continua del VHC se asocia con estimulación crónica de los linfocitos B, activación inmune e inflamación sistémica. Todo ello puede dar lugar a una serie de manifestaciones extrahepáticas que incluyen trastornos inmunes como crioglobulinemia mixta, gammapatía monoclonal y linfomas de estirpe B; enfermedades autoinmunes como síndrome seco, poliartritis y tiroiditis; y enfermedades de la piel como liquen plano, porfiria cutánea tarda y psoriasis. Existen bastantes pruebas que indican que existe asociación entre la hepatitis C crónica y otras enfermedades de gran prevalencia en la población como la diabetes mellitus, la enfermedad cardiovascular, la insuficiencia renal, la osteoporosis y los trastornos neurocognitivos [35, 36].

Puesto que la cirrosis hepática es el estadio final de muchas enfermedades hepáticas crónicas, incluida la hepatitis C, es pertinente hacer algún comentario sobre la historia natural de la cirrosis. A grandes rasgos se pueden diferenciar dos fases: la fase de cirrosis compensada y la fase de cirrosis descompensada. Esta distinción es esencial dado que en la fase compensada, en la que predomina la presencia de hipertensión portal, es excepcional la muerte de los pacientes. Por el contrario, en la fase descompensada, definida por la presencia de una o más complicaciones de la cirrosis (ascitis, sangrado por varices esofágicas y encefalopatía hepática, etc.) suele haber insuficiencia hepatocelular y empeora de forma significativa el pronóstico vital.

Entre un 8-46% de los pacientes con hepatitis C crónica desarrollarán cirrosis, lo que conlleva un riesgo de muerte relacionada con el hígado 17 veces superior al de los pacientes con hepatitis C sin cirrosis [37]. Una vez establecida la cirrosis, el riesgo de descompensación es del 2% por año; y el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular varía entre el 0,7-1,3% por año en estudios prospectivos y entre el 1-23% en estudios retrospectivos [29].

Por todo lo comentado anteriormente, en la evaluación clínica de los pacientes con cirrosis compensada es importante identificar, y corregir si fuera posible, los factores que se asocian con descompensación; mientras que en la evaluación de los pacientes con cirrosis descompensada es de capital importancia la identificación de los factores asociados a mortalidad.

En la **Figura 1**, se muestra una clasificación de los diferentes estadios de la enfermedad hepática crónica basada en parámetros histológicos, clínicos, hemodinámicos y biológicos [38].

Figura 1. Clasificación de la hepatopatía crónica basada en parámetros histológicos, clínicos, hemodinámicos y biológicos.

Histológico	F1-F3	←	F4 (cirrosis)	→
Clínico	<i>No Cirrótico</i>	<i>Compensado</i>	<i>Compensado</i>	<i>Descompensado</i>
Síntomas	No	No (sin varices)	No (presencia de varices)	Asicits, Hemorragia por varices, Encefalopatía
Estadio	-	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3 y 4
GPVH-mmHg		> 6	> 10	> 12
Biológico	Fibrogénesis y angiogénesis	Cicatriz y uniones cruzadas	Cicatriz gruesa (acelular) y nódulos	Cicatriz no soluble

b. Historia natural de la hepatitis C en pacientes infectados por VIH

Desde la primera década de la epidemia de sida, la enfermedad hepática por el VHC fue identificada como una causa de morbilidad y mortalidad en la población infectada por el VIH, aunque su importancia era mucho menor que la de las enfermedades oportunistas. La introducción del TAR de gran actividad marcó un punto de inflexión en la historia de la infección por el VIH por el drástico descenso en la incidencia de las enfermedades oportunistas y muerte por sida [39]. Este hecho trascendental dio lugar a que la infección por VHC llegara a situarse como la comorbilidad más importante de los pacientes infectados por el VIH, de manera que la enfermedad hepática terminal por VHC alcanzó uno de los primeros lugares entre las causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes infectados por VIH [2].

Efectos del VIH sobre la historia natural hepatitis C

La infección por VIH modifica la historia natural de la infección crónica por VHC. Se ha observado que en los pacientes infectados por VIH, la frecuencia de aclaramiento

espontáneo del VHC tras la fase aguda de la infección es menor que en los pacientes sin infección por VIH, lo que algunos autores han atribuido a una interferencia en la respuesta inmune frente al VHC producida por el VIH[40-42].

También se ha observado, que los pacientes coinfectados presentan una mayor progresión a cirrosis, mayor riesgo de descompensación y mayor mortalidad tras el primer episodio de descompensación hepática [43-46].

Los factores que determinan esta progresión más rápida de la hepatitis C en pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis C no se conocen con exactitud; sin embargo, la edad en el momento de la infección por VHC, la inmunosupresión, el consumo de alcohol, la esteatosis y probablemente, la acción directa del VIH han sido identificados como los principales factores contribuyentes [45, 47-50].

En una revisión de los registros clínicos de los Veteranos de EEUU con hepatitis crónica por VHC se observó que el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular era mayor entre los pacientes que estaban coinfectados por VIH, especialmente en aquellos con linfocitos T CD4+ inferior a 200/mm³ [51].

Efectos de la infección por VHC sobre la historia natural del VIH

Si la infección crónica por VHC puede interferir o no en la historia natural del VIH ha sido motivo de mucha controversia. En algunos estudios no se han encontrado diferencias en mortalidad, progresión a sida o respuesta al TAR entre pacientes infectados por el VIH con y sin VHC [52]. Sin embargo, en otros estudios sí que se ha observado una influencia nociva del VHC sobre la historia natural del VIH, especialmente en aquellos pacientes con concentraciones elevadas de ARN-VHC [53]. En algunos estudios se ha señalado que la activación inmune favorecida por el VHC

podría aumentar el riesgo de progresión del VIH entre la población coinfectada por ambos virus [54].

Es interesante señalar que en un estudio reciente llevado a cabo en coinfectados se ha observado que la respuesta viral sostenida (RVS) tras el tratamiento anti-VHC reduce no solo las descompensaciones y la mortalidad hepática sino también el riesgo de progresión del VIH y la mortalidad no relacionadas con el hígado ni con el VIH [55].

Transcendencia clínica de la coinfección

Como ya se ha mencionado, después de la introducción del TAR, la coinfección por VHC pasó a ser la principal comorbilidad en pacientes infectados por el VIH [56]. La importancia de la hepatitis C como enfermedad emergente en este grupo de población es el resultado de al menos 3 factores; i) la alta prevalencia de la infección por VHC en la población infectada por el VIH [1], ii) el curso acelerado de la hepatitis C en pacientes coinfectados con mayor riesgo de progresión a cirrosis y enfermedad hepática terminal, carcinoma hepatocelular y muerte de causa hepática [16], y iii) el abuso de alcohol, cuya prevalencia se estima en un 30-50% entre la población coinfectada, que es un factor que favorece la progresión de la enfermedad hepática y que contribuye de manera importante a la morbilidad y mortalidad hepática en los pacientes coinfectados por VIH/VHC [57].

3. Estadificación de la fibrosis hepática

a. Importancia de la estadificación.

La estadificación de la fibrosis hepática es parte esencial de la valoración de los pacientes con hepatitis C crónica dado que permite valorar la gravedad del daño hepático, lo que resulta imprescindible para establecer un pronóstico y guiar la toma

de decisiones terapéuticas[58, 59]. Tradicionalmente, la estadificación de la fibrosis hepática se ha llevado a cabo mediante el estudio histológico de tejido hepático obtenido por biopsia, aunque en los últimos años se han desarrollado métodos no invasivos. En los párrafos siguientes se detallan las ventajas y limitaciones de los diferentes métodos utilizados para la estadificación de la fibrosis hepática.

b. Biopsia hepática

La biopsia hepática ha sido considerada hasta hace algunos años como el estándar de oro para la estadificación de la fibrosis hepática. Dado que el procedimiento se basa en la obtención de tejido hepático para estudio histológico, tiene la ventaja de que además de la valoración de la fibrosis se puede valorar la actividad necroinflamatoria, la presencia de esteatosis y en ocasiones permite excluir o confirmar la presencia de otras causas de hepatopatía [4, 60]. Los métodos anatomopatológicos más utilizados para valorar el daño hepático en la hepatitis C son el índice de Knodell [61], el de Ishak [62] y índice METAVIR [63].

La biopsia hepática como método para estadificar la fibrosis en pacientes con hepatitis C presenta algunas limitaciones: i) errores de muestreo especialmente cuando se estudian biopsias de pequeño tamaño; en este sentido conviene recordar que el cilindro de tejido obtenido mediante una biopsia percutánea representa una fracción muy pequeña (1/50.000) de todo el parénquima hepático [6], ii) la variabilidad en la interpretación de la biopsia (interobservador e incluso intraobservador), lo que puede ocurrir incluso cuando se utilizan los sistemas validados para cuantificar el daño hepático mencionados anteriormente, iii) los efectos adversos, especialmente el dolor que presenta aproximadamente el 20% de los pacientes. Son poco frecuentes las

complicaciones graves como neumotórax, hemorragia o hemobilia (0,5%) y resulta excepcional la muerte tras el procedimiento algo que puede suceder en 1 de cada 10.000 biopsias [4], iii) los costes sanitarios directos e indirectos asociados al procedimiento.

c. Métodos no invasivos

Los inconvenientes y limitaciones de la biopsia hepática han sido un gran estímulo en los últimos años para el desarrollo de métodos no invasivos para la estadificación de la fibrosis hepáticas. Estos métodos se pueden clasificar en métodos de laboratorio o bien en métodos físicos entre los que destaca la elastografía de transición.

Métodos de laboratorio

Se basan en la determinación de parámetros bioquímicos, hematológicos o serológicos que reflejan alteraciones en la función hepática (marcadores indirectos) o biomarcadores involucrados en la síntesis o degradación de la matriz extracelular hepática (marcadores directos) y que pueden combinarse entre sí para dar lugar a diferentes índices.

En pacientes mono infectados por VHC se han validado diferentes índices que se basan en la determinación de marcadores indirectos que consisten en parámetros habituales de laboratorio como los índices de APRI [64] y el índice de Forns [65]; así como índices basados en la determinación de marcadores directos e indirectos como los índices Fibrotest [66] y SHASTA [67] [68][68][68]⁶⁸. Existen métodos que se han desarrollado originalmente en pacientes coinfectados por VIH/VHC como el índice FIB-4 [69] y los índices HGM-1 y HGM-2 [59].

Estos índices no invasivos se han utilizado no sólo para la estadificación de la fibrosis hepática, sino que también tienen capacidad pronóstica [70]. Así, el índice Fibrotest ha superado a la biopsia hepática como predictor de descompensación y mortalidad hepática en pacientes monoinfectados por VHC [71]. Recientemente en un estudio con 903 pacientes coinfectados por VIH/VHC, el índice FIB-4 resultó tener mejor capacidad para predecir eventos hepáticos y muerte que la biopsia hepática tras una mediana de seguimiento de 5 años [72].

Los métodos de laboratorio no están exentos de limitaciones. En primer lugar hay que destacar que algunos de los índices se basan en marcadores directos que no se miden en la práctica clínica habitual. Otros índices podrían verse afectados por cambios en los marcadores directos no relacionados con la enfermedad hepática, sino con otras enfermedades de base del paciente o su tratamiento. En el caso concreto del paciente infectado por el VIH, la propia infección y/o su tratamiento puede dar lugar a cambios en las concentraciones de bilirrubina, GGT o colesterol que potencialmente podrían alterar la capacidad diagnóstica y pronóstica de índices que incorporan alguno de estos parámetros de laboratorio [67, 69, 73].

Elastografía de transición

La elastografía de transición (ET), es un método de reciente introducción, sencillo, barato, reproducible y no invasivo para la estimación de la fibrosis hepática, que ofrece resultados inmediatos y que explora un volumen hepático 500 veces superior al de la biopsia.

Se realiza con el aparato comercial FibroScan® (EchoSens, Paris, Francia). La metodología consiste en la emisión de dos tipos de ondas a través del espacio

intercostal mediante un transductor: una onda pulsátil vibratoria que penetra en el tejido hepático y una segunda onda ultrasónica que capta la velocidad a la que se transmite la primera. Estos datos son analizados y mostrados en kilopascales (kPa), una unidad de velocidad de propagación, que estima la elasticidad del tejido hepático. Un valor bajo de elastografía de transición, indica una baja velocidad de propagación de la onda, lo que se relaciona con una mayor elasticidad del tejido. Por el contrario, un valor alto de elastografía de transición, nos indica una mayor velocidad de propagación, en relación con un parénquima menos elástico y por tanto con fibrosis más avanzada.

Numerosos estudios han demostrado que este método es útil preferentemente para determinar la existencia de fibrosis significativa, fibrosis avanzada y cirrosis [74, 75], independientemente de la patología causal, aunque es en la infección por VHC donde se han encontrado los resultados más fiables [74], aunque la técnica también ha ofrecido buenos resultados en otras enfermedades hepáticas. Es importante señalar que la fiabilidad diagnóstica de la prueba es menor para la determinación de estadios intermedios de fibrosis (F2-F3).

Los puntos de corte para los diferentes estadios de fibrosis según la escala METAVIR en la infección por VHC, varían entre los diversos estudios, pero los valores que se toman como referencia son los siguientes: F0-F1 <7,1 kPa; F1-F2 7,1 – 9,5 kPa; F3-F4 > 9,5 kPa. No existe unanimidad en cuanto al punto de corte para la definición de cirrosis hepática; los más utilizados son > 12,5 kPa y > 14,5 kPa [8, 76].

La elastografía de transición no está exenta de limitaciones. Así, sus valores pueden alterarse por factores clínicos a tener en cuenta en el momento de la realización de la

prueba, como por ejemplo la presencia de ascitis, la presión venosa central elevada [77, 78], la inflamación hepática aguda y la esteatosis [79]. Otros factores independientes de la hepatopatía como el sexo masculino, el síndrome metabólico e incluso la experiencia del examinador, pueden modificar el valor real de la prueba [77]. Además en pacientes obesos la técnica puede no ser realizable por la dificultad de la onda de ultrasonidos para atravesar el pániculo adiposo.

La elastografía de transición ha sido utilizada no solo para la estadificación de la fibrosis hepática sino para otras aplicaciones clínicas como la estimación no invasiva de la hipertensión portal [80] y la predicción de la presencia de varices esofágicas y el riesgo de sangrado [81-84]. También se ha estudiado la capacidad de la elastografía de transición para la predicción de la primera descompensación hepática en pacientes con cirrosis hepática compensada por VHC con y sin infección por el VIH [85]. En un estudio, la rigidez hepática basal resultó ser el mejor predictor de complicación hepática y de mortalidad por cualquier causa en pacientes coinfectados por VIH/VHC [86]. La elastografía de transición también ha resultado de utilidad para la estimación del riesgo de carcinoma hepatocelular en hepatitis víricas [85, 87].

Uno de los temas de estudio, ha sido la utilidad de la elastografía de transición para medir el efecto en la fibrosis hepática tras el tratamiento antiviral frente al virus VHC y VHB [88, 89]. Diferentes autores han comunicado una disminución significativa de la rigidez hepática tras la respuesta viral sostenida después del tratamiento frente al VHC tanto en pacientes mono infectados como coinfectados [88, 90, 91]. También se ha comunicado una reducción en la rigidez hepática en pacientes que alcanzan respuesta al fin del tratamiento con recaída posterior [90].

En pacientes con trasplante hepático se ha observado que existe una buena correlación entre el incremento de la rigidez hepática con el empeoramiento histológico y analítico, por lo que algunos autores han propuesto que la elastografía de transición podría evitar la realización de biopsias hepáticas continuadas para la monitorización de la progresión de la fibrosis en estos pacientes [92-94].

4. Manejo de la coinfección por VIH y VHC.

a. Tratamiento del VIH

La inmunosupresión inducida por el propio VIH y la propia replicación del virus son factores que favorecen la progresión de la fibrosis hepática en pacientes coinfectados por VIH/VHC, por dicho motivo la supresión de la replicación del VIH y el mantenimiento de una buena respuesta inmune con tratamiento antirretroviral es un aspecto de capital importancia en pacientes coinfectados. Se han publicado estudios basados en biopsias hepáticas repetidas que muestran que la supresión completa del VIH es un factor asociado de manera independiente con menor progresión de la fibrosis hepática en pacientes coinfectados [95].

La mejor prueba del beneficio clínico del tratamiento antirretroviral en pacientes coinfectados por VIH/VHC ha sido aportada por un estudio realizado en el seno de la cohorte de Veteranos de los EEUU con más de 10.000 pacientes en el que se demostró que el tratamiento antirretroviral se asocia de forma independiente con una reducción del 28%-41% del riesgo de descompensación hepática [96]. Es importante destacar que a pesar de los claros beneficios del tratamiento antiretroviral en pacientes coinfectados, el riesgo de descompensación hepática continúa siendo más alto en pacientes coinfectados por VIH/VHC que en aquellos mono infectados por VHC según se desprende otro estudio realizado en el seno de la cohorte de Veteranos de EEUU [97].

b. Tratamiento del VHC

En 1984, se inició en el Clinical Center de los National Institutes of Health (NIH), un estudio piloto de tratamiento con interferón alfa en el que se incluyeron 10 pacientes con hepatitis crónica no A no B, cuyos resultados fueron publicados en 1986 [98], varios años antes del descubrimiento del VHC [99]. A este estudio piloto le siguieron varios ensayos clínicos de tratamiento con interferón-alfa que sirvieron para la aprobación de este fármaco por la FDA, en 1991 [100, 101]. La adición de ribavirina mejoró la baja eficacia terapéutica de la monoterapia con interferón [102], y pronto, el tratamiento combinado de interferón y ribavirina fue aprobado por las agencias reguladoras tras la realización de varios ensayos clínicos de registro [103, 104].

En 2004 se desarrollaron los interferones pegilados alfa 2a y alfa 2b con vidas medias de 75 y 30 horas, respectivamente, que en combinación con ribavirina mostraron mejor eficacia terapéutica que el tratamiento con interferón convencional y ribavirina y que paso a ser el tratamiento de elección de la hepatitis crónica C durante 10 años [105-108].

Los avances en virología y el diseño de antivirales logrados para combatir el VIH, fueron de gran ayuda para conocer mejor el ciclo de vida del VHC lo que permitió la identificación de dianas terapéuticas y en última instancia dio paso al desarrollo de fármacos antivirales de acción directa frente a este virus [109, 110]. Estos nuevos tratamientos han supuesto una auténtica revolución en el tratamiento de la hepatitis C, lográndose porcentajes de respuesta viral sostenida superiores al 90% para todos

los genotipos [105], con pautas de corta duración (entre 12 y 24 semanas) y muy bien toleradas.

Los antivirales de acción directa frente al VHC disponibles en la actualidad se clasifican en las siguientes familias: 1) Inhibidores de la serín proteasa NS3/NS4A cuyos nombres genéricos finalizan con el sufijo “previr”, 2) Los inhibidores de la proteína no estructural NS5A cuyos nombres genéricos finalizan con el sufijo “asvir”, y 3) Los inhibidores de la RNA polimerasa del VHC (la proteína no estructural NS5B) que pueden ser análogos o no análogos de los nucleósidos, y cuyos nombres genéricos finalizan con el sufijo “buvir” (**Figura 2** [109]).

Los primeros antivirales frente al VHC en aprobarse fueron los inhibidores de la proteasa NS3/NS4A, telaprevir y boceprevir, que en combinación con interferón pegilado y ribavirina aumentaron de forma significativa la eficacia del tratamiento en pacientes infectados por VHC genotipo 1 con y sin tratamiento previo con interferón y ribavirina, con el inconveniente de un incremento notable de los efectos adversos cutáneos y hematológicos [111-114].

Con posterioridad, se desarrollaron combinaciones con antivirales de acción directa libres de interferón y en muchos casos libres de ribavirina, entre las que destacan las siguientes combinaciones:

Simeprevir y Sofosbuvir, es una combinación que ha mostrado buena eficacia y seguridad para el tratamiento de la infección por VHC genotipos 1 o 4 tratados o no tratados previamente con pautas basadas en interferón pegilado y ribavirina [115-117].

Ledipasvir y Sofosbuvir, combinación que ha mostrado excelentes resultados en eficacia y

seguridad administrado durante 12 semanas para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 1 tanto en pacientes con tratamiento previo frente al VHC [118] como en aquellos sin tratamiento previo [119]. Esta pauta está bien estudiada en pacientes infectados por VIH [120] y también en pacientes con cirrosis compensada [121, 122] y descompensada [123]. Ledipasvir y Sofosbuvir, también se puede utilizar para el tratamiento pacientes infectados por VHC genotipo 4 [124, 125] y genotipos 3 y 6 [126].

Daclatasvir y Sofosbuvir, es una combinación que ha mostrado una excelente eficacia y seguridad para el tratamiento de pacientes con y sin cirrosis, infectados por VHC genotipos 1, 2 o 3 [127, 128] incluyendo a pacientes coinfectados por el VIH/VHC [129].

Paritaprevir, ritonavir, ombitasvir y dasabuvir (también conocido como régimen 3D de Abbvie) en combinación o no con ribavirina, es una pauta que ha mostrado excelentes resultados de eficacia y seguridad para el tratamiento de pacientes infectados por VHC genotipo 1 sin cirrosis y con cirrosis descompensada independientemente del que hayan recibido o no tratamiento previo con interferón y ribavirina [130-132]. Este régimen, también se puede utilizar sin ribavirina en pacientes infectados por VHC genotipo 1b [133, 134]. Esta pauta también ha demostrado ser eficaz y segura en pacientes coinfectados por VIH/VHC [135].

La combinación de paritaprevir, ritonavir y ombitasvir sin dasabuvir (también conocida como régimen 2D de Abbvie) ha mostrado ser eficaz y segura en combinación o no con ribavirina para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 4; frente al cual no es activo el dasabuvir [136]

La principal limitación en la práctica clínica del tratamiento con los regímenes 3D o 2D de Abbvie son las interacciones farmacocinéticas del ritonavir (fármaco integrante de ambas pautas) con otros fármacos [137].

Otros regímenes de tratamiento están en la fase clínica de desarrollo y podrían llegar al mercado en los próximos dos años [105]. Entre ellos, merece la pena destacar la combinación de grazoprevir y elbasvir de gran eficacia y seguridad para el tratamiento de pacientes infectados por VHC genotipos 1, 4 o 6 con y sin cirrosis independientemente del tratamiento previo con interferón y ribavirina [138, 139], combinación que también ha demostrado ser eficaz y segura en pacientes coinfectados por VIH y VHC [140, 141].

Todos los avances terapéuticos mencionados con anterioridad, han hecho que el tratamiento de la hepatitis C sea actualmente un tema de gran complejidad por el número cada vez mayor de fármacos y combinaciones, y por la diversidad de genotipos y escenarios clínicos. Esto ha motivado que diferentes sociedades científicas hayan elaborado guías terapéuticas para la hepatitis C entre las que destacan las guías de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD/IDSA) [142] y la European Association for the Study of the Liver (EASL) [3] y en España, las de la Asociación Española Para el Estudio del Hígado (AEHH) [143] y las de GESIDA/GEHEP de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [144].

Beneficios de la erradicación del VHC.

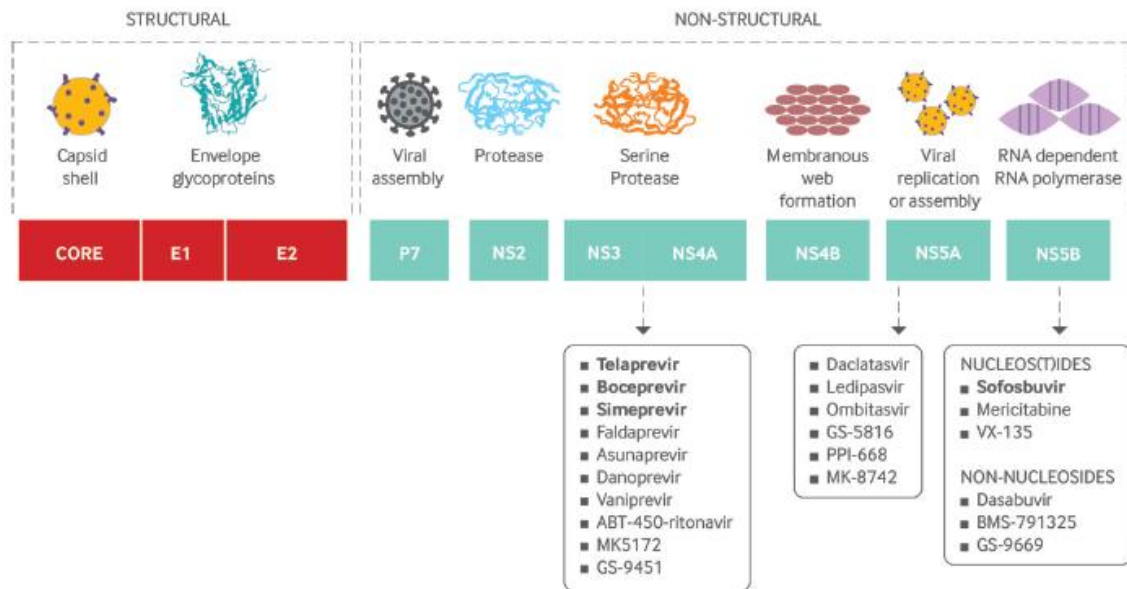
El objetivo del tratamiento de la hepatitis C es el logro de respuesta viral sostenida (RVS) que actualmente se define como la ausencia de detección de ARN-VHC en

plasma a las 12 semanas de la suspensión del tratamiento de la hepatitis C y que resulta equivalente a la erradicación del VHC

Los efectos beneficiosos de la RVS incluyen la mejoría de la histología hepática [145-147], la reversión de la cirrosis en algunos pacientes [147, 148] y la reducción marcada y clínicamente significativa de la presión portal en pacientes con cirrosis por VHC, con y sin coinfección por VIH [149, 150]. Desde el punto de vista clínico, es importante mencionar que la RVS modifica radicalmente la historia natural de la hepatitis C con reducción del riesgo de descompensación y muerte por enfermedad hepática tanto en pacientes monoinfectados por VHC [86, 151-154] como en coinfectados por VIH/VHC [24]. La RVS también reduce el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática por VHC [155].

Es importante mencionar que en pacientes coinfectados por VIH/VHC el logro de RVS reduce de forma significativa la descompensación y la muerte por hepatopatía en pacientes con estadios moderados de fibrosis hepática (F2) [156]. Además, en este grupo de población, la RVS también reduce la progresión del VIH y la mortalidad no relacionada con el hígado ni con el VIH, incluyendo la muerte por enfermedades cardiovasculares, neoplásicas y por infección no relacionada con el VIH [55, 156]. En este grupo, también se han demostrado beneficios clínicos para los pacientes que logran respuesta al fin del tratamiento con recaída posterior, que sin llegar a ser tan marcados como los de los pacientes con RVS son claramente superiores a los de los pacientes que no logran la supresión viral durante el tratamiento [90] .

Figura 2. Genoma de VHC y antivirales directos.



JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

El virus de la hepatitis C es una de las principales causas de cirrosis hepática en el mundo. También es la principal causa de muerte por hepatopatía y la principal indicación de trasplante de hígado en los países industrializados [157]. La coinfección por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana es común, debido a que ambos virus comparten factores de riesgo para la transmisión [1]. La infección por VIH facilita la progresión de la fibrosis hepática relacionada con el VHC, aumentando así el riesgo de cirrosis, de descompensación hepática y de carcinoma hepatocelular [43, 48].

La biopsia hepática ha sido durante muchos años la prueba de referencia para la estadificación de la fibrosis hepática y para la estimación del riesgo de progresión en pacientes coinfectados por VIH y VHC [158, 159].

Sin embargo, la biopsia hepática ya no es el procedimiento utilizado por la mayoría de los médicos para la estadificación de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C crónica. La elastografía de transición es un método cada vez más utilizado para este fin debido a su inocuidad y a su precisión para predecir tanto la fibrosis leve o fibrosis avanzada y cirrosis [74, 160].

La presión portal, que generalmente se estima mediante el gradiente de presión venosa hepática (GPVH), es el parámetro que mejor define el pronóstico en pacientes con cirrosis compensada. Esto se debe a que el GPVH tiene valor pronóstico independiente para los eventos más relevantes de la evolución de la cirrosis, como la formación de varices, la descompensación clínica, y el desarrollo de carcinoma

hepatocelular [38, 161, 162]. Hay que señalar, que la medición del GPVH es un procedimiento invasivo que causa molestias al paciente. Además, requiere tanto de personal sanitario capacitado como de equipamiento sofisticado, lo que en última instancia aumenta los costos de atención médica.

La elastografía de transición también se ha evaluado para la estimación no invasiva de la presión portal, y se ha descrito que existe una buena correlación entre la rigidez del hígado y el GPVH [80, 82, 92, 163, 164]. De hecho, existen algunas pruebas de que la elastografía de transición puede predecir mejor las descompensaciones hepáticas que la biopsia hepática [165] y que puede ser un método tan válido como el GPVH para predecir el primer episodio de descompensación hepática o carcinoma hepatocelular en pacientes cirrosis por VHC con o sin infección por VIH [85].

Con el fin de sacar el máximo provecho de la elastografía de transición para la práctica clínica, necesitamos más información sobre la utilidad de esta tecnología para la predicción de eventos hepáticos a largo plazo. Para ello hemos diseñado este estudio cuyo objetivo es definir puntos de corte de rigidez hepática con utilidad clínica para predecir la supervivencia y las complicaciones relacionadas con la hipertensión portal en este grupo de población .

HIPÓTESIS

La elastografía de transición es un método diagnóstico fiable para predecir eventos hepáticos en pacientes infectados por VIH con infección crónica por VHC.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Identificar puntos de corte de rigidez hepática por elastografía de transición para poder confirmar o descartar el riesgo de eventos hepáticos en pacientes coinfectados por VIH/VHC.

Objetivos secundarios

1. Identificar otras variables predictoras de eventos hepáticos y mortalidad en pacientes coinfectados por VIH/VHC con especial énfasis en variables relacionadas con el tratamiento del VIH y el tratamiento del VHC.
2. Comparar la capacidad de elastografía de transición y otras pruebas no invasivas (FIB-4) para predecir eventos hepáticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio fue retrospectivo y se llevó a cabo en tres centros hospitalarios del sistema sanitario público español: Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Hospital Universitario La Paz y Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Criterios de inclusión

Fueron incluidos en el estudio todos los pacientes que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Edad superior a 18 años.
- 2) Infección por VIH confirmada por enzimoimmunoanálisis (EIA) y Western-Blot.
- 3) Infección activa por VHC confirmada por la presencia de ARN-VHC en suero.
- 4) Al menos un estudio con elastografía de transición practicado en un momento en que el paciente tenía infección activa por VHC.
- 5) Hepatopatía compensada en la fecha de la primera elastografía de transición que cualificó al paciente para ser incluido en el estudio.

Dado que el FibroScan® recoge en su base de datos no solo los resultados de la prueba sino también información administrativa de todos los pacientes a los que se les realiza estudio por elastografía de transición, esta fue la base de datos fuente para localizar a

todos los pacientes.

El proceso en cada centro para identificar los pacientes fue el siguiente:

- i) identificación de los pacientes que estaban infectados por VIH,
- ii) de estos se seleccionaron los que tenían infección activa por VHC en el momento de realización del estudio,
- iii) de estos últimos se seleccionaron aquellos que tenían enfermedad hepática compensada.

Duración del estudio:

- Fecha de inicio (o momento basal): fecha de realización del primer estudio con elastografía de transición.
- Fecha de fin: fecha de la última visita de seguimiento o de muerte.
- Fecha de censura administrativa: 31 de Diciembre de 2014.

3. VARIABLES

Todas las variables que se detallan a continuación fueron recogidas de las historias clínicas y grabadas en un cuaderno de recogida de datos electrónico en formato Access (ver Anexo I)

Características clínicas basales

- Fecha de nacimiento
- Sexo: hombre / mujer

- Categoría de la transmisión del VIH: Adictos a drogas por vía parenteral (ADPV) / hombres que tienen sexo con hombres (HSH) / heterosexual / Vertical / Otros-desconocido
- Categoría de las enfermedades de los CDC: A / B / C
- Tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA): Sí / No / Desconocido
- Cifra basal de linfocitos T CD4+/mm³
- Cifra nadir de linfocitos T CD4+ /mm³
- ARN-VIH < 50 copias/mL : Sí / No / Desconocido
- Fecha de la infección por el VHC (La fecha documentada de seroconversión al VHC o la fecha de inicio del consumo de drogas)
- Genotipo del VHC : 1,2,3,4,5,6, desconocido
- ARN-VHC en UI/mL
- Biopsia hepática 12 meses antes o después de la realización de elastografía de transición: Sí / No
 - En caso afirmativo estadio METAVIR : 0,1,2,3,4
- Antígeno de superficie de VHB (HBsAg): Positivo, negativo, desconocido
- Consumo actual de alcohol > 50 mg/día: Sí / No / Desconocido
- Tratamiento con metadona: Sí / No / Desconocido
- Tabaquismo: Sí / No / Desconocido

Otras variables relacionadas con el VIH

- Todos los antirretrovirales utilizados en el período de estudio
- Todos los valores de linfocitos T CD4+ en el período de estudio
- Todas las determinaciones de ARN-VIH en el periodo de estudio

Otras variables relacionadas con el VHC

- Tratamiento previo anti-VHC No / Sí
 - En caso afirmativo: fármacos, fechas, y respuesta (RVS, RFT, NR)
 - Fechas de RVS y de RFT

Nuevas enfermedades definitorias de sida

- No / Sí
- En caso afirmativo: fecha y tipo según clasificación de los CDC

Descompensación hepática (sólo el primer episodio)

- No / Sí
- En caso afirmativo: fecha y tipo (ver definiciones)

Carcinoma hepatocelular

- No / Sí
- En caso afirmativo
 - Método de diagnóstico: imágenes / biopsia

Última visita de contacto

- Fecha
- Estado : Perdido para seguimiento/ vivo/ muerto
 - Si muerte: causa de muerte: (ver definiciones)

Elastografía de transición

La elastografía de transición se realizó obteniendo la mediana en kPa de diez mediciones válidas, cada una de ellas realizada con el paciente en decúbito supino, el brazo derecho en abducción máxima y el transductor apoyado en un espacio intercostal situado sobre el lóbulo hepático derecho.

Consideramos como criterios de validez de las mediciones un rango intercuartílico (RIQ) menor o igual al 20% de la mediana y un índice de aciertos (mediciones válidas/mediciones totales) mayor o igual al 60%.

Todas las determinaciones en el período de estudio (incluyendo la basal)

- Fecha
- Valor de TE en kPa
- Rango de TE

Índices no invasivos

Para su cálculo se obtendrán los valores basales de los siguientes parámetros de laboratorio:

- ALT
- AST
- GGT
- Creatinina
- Colesterol total
- INR
- Plaquetas
- Fórmula para el cálculo del FIB-4: $(\text{Edad} \times \text{AST}) / (\text{Plaquetas} \times \sqrt{\text{ALT}})$

4. DEFINICIONES

Respuesta al tratamiento de la hepatitis C

Respuesta viral sostenida:

- ARN-VHC indetectable en suero a las 24 semanas después de suspender el tratamiento de la hepatitis.

Respuesta al fin del tratamiento:

- ARN-VHC indetectable en suero al final del tratamiento de la hepatitis, con rebrote del ARN-VHC tras la suspensión del tratamiento.

No respuesta:

- Cuando no se cumplan criterios de respuesta viral sostenida ni de respuesta al fin del tratamiento. Esta categoría incluye tanto respuesta nula como respuesta parcial, así como fracaso por abandono del tratamiento por efectos adversos o por otras razones.

Respuesta al tratamiento del VIH

Fracaso virológico:

- Documentación de ARN-VIH > 200 copias/mL en dos ocasiones consecutivas en pacientes que tomaban tratamiento antirretroviral.

Interrupción del tratamiento:

- Se consideró interrupción del tratamiento cuando este fue suspendido, por cualquier motivo, durante más de 4 semanas a lo largo del periodo de observación.

Respuesta inmunológica subóptima:

- Documentación de una cifra de linfocitos T CD4+ < 350 células/mm³ en dos mediciones consecutivas, fuera de los periodos de tratamiento de la hepatitis C basados en interferón.

Inmunosupresión:

- Documentación de una cifra de linfocitos T CD4+ < 200 células/mm³ en dos mediciones consecutivas, fuera de los periodos de tratamiento de la hepatitis C basados en interferón

Criterios diagnósticos de sida según los Centers for Disease Control and Prevention

(CDC)

- Candidiasis de esófago, tráquea, bronquios, o pulmones.
- Cáncer cervical invasivo
- Coccidioidomicosis extrapulmonar
- Criptococosis extrapulmonar.
- Criptosporidiosis con diarrea por más de 1 mes.
- Citomegalovirus, infección de cualquier órgano que no sea hígado, bazo, o ganglios linfáticos.
- Herpes simplex con úlcera mucocutánea de más de 1 mes o bronquitis, neumonitis, esofagitis.
- Histoplasmosis extrapulmonar
- Demencia asociada a VIH: alteraciones cognitivas y/o disfunción motora que interfiere con las actividades de la vida diaria o con el trabajo.
- Consunción asociada a VIH: pérdida involuntaria de >10 por ciento del peso, más diarrea crónica (2 o más deposiciones por día por igual o más de 30 días) o debilidad crónica y fiebre documentada por igual o más de 30 días.

- Isosporiasis con diarrea de > 1 mes
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma cerebral primario
- Linfoma no-Hodgkin de células B
- *Mycobacterium avium*, o *M. kansasii*, infección diseminada
- *Mycobacterium tuberculosis*, pulmonar o infección diseminada
- Nocardiosis
- Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*
- Neumonía bacteriana recurrente
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Septicemia por Salmonella (no-tifoidea) recurrente
- Estrongiloidiasis extraintestinal.
- Toxoplasmosis de órganos internos.

Eventos Hepáticos

Descompensación hepática

- *Ascitis*: presencia de signos y síntomas sugestivos de ascitis en la exploración física y confirmados por paracentesis y / o ecografía.
- *Encefalopatía hepática*: presencia de desorientación, asterixis, o ambos, en ausencia de otras causas posibles y después de la exclusión razonable de encefalopatía asociada al VIH (por clínica, pruebas de laboratorio y técnicas de

neuroimagen).

- *Sangrado por varices*: confirmación endoscópica

Carcinoma hepatocelular

El diagnóstico de carcinoma hepatocelular se debía basar en pruebas de imagen y / o biopsia según recomendaciones bien establecidas [166].

- *Pruebas de imagen*:
 - Lesiones entre 1-2 cm: Hallazgos característicos de carcinoma hepatocelular (hipervascular con lavado en la fase portal / venosa) en dos técnicas dinámicas (tomografía computadorizada, ecografía o resonancia magnética con contraste).
 - Lesiones mayores de 2 cm: Hallazgos característicos de carcinoma hepatocelular en una técnica de imagen dinámica o alfa-feto proteína (AFP) > 200 ng.
- *Biopsia hepática*:
 - Si el perfil vascular en las pruebas de imagen no resultaba característico de carcinoma hepatocelular, el diagnóstico debía basarse en la biopsia.

Mortalidad

Las muertes se clasificaron en las siguientes categorías

Muerte de causa hepática

- Cuando el tren de acontecimientos que culminaron en la muerte fue causado por descompensación hepática o carcinoma hepatocelular.

Muerte relacionada con el SIDA

- Cuando la muerte estuvo directamente relacionada con una enfermedad definitoria de SIDA.

Muertes no relacionadas con el SIDA ni con el hígado:

- Todas las muertes de causas conocidas, que no estaban incluidas en las categorías anteriores.

Muerte de causa desconocida:

- Cuando no se dispuso de información suficiente para clasificar la causa de muerte.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron las características basales de los pacientes expresando los datos categóricos como frecuencias y porcentajes mientras que las variables continuas se expresaron como medianas y RIQ. Se evaluaron las frecuencias y las tasas de los diferentes eventos en función de la elastografía de transición basal y de la respuesta al tratamiento anti-VHC. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante el test de Chi-cuadrado, t de Student o u de Mann-Whitney, según correspondiera. El análisis de la normalidad de los datos se llevó a cabo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para la identificación de variables que se asociaban de manera independiente con las variables de desenlace, se realizó en primer lugar una regresión univariante de Cox. Posteriormente, las variables que se asociaron de manera estadísticamente significativa con la variable de desenlace en el análisis univariante, fueron incluidas en un modelo de regresión multivariante de Cox.

Para el objetivo principal solo se incluyeron los pacientes que nunca recibieron tratamiento para el VHC o que habiendo sido tratados no alcanzaron respuesta viral sostenida ni respuesta al fin de tratamiento. Esto se hizo porque está bien demostrado que tanto la respuesta viral sostenida como la respuesta al fin del tratamiento del VHC modifican la evolución de la historia natural de la hepatitis C en el paciente coinfectado por VIH/VHC[90]. Para el resto de objetivos se incluyeron todos los pacientes.

Para el objetivo principal se asignaron al azar las dos terceras partes de los pacientes a un grupo de aprendizaje o estimación y la tercera parte restante a un grupo de validación. Empleamos curvas características operativas del receptor (ROC) para determinar la capacidad de la elastografía de transición, y de los índices no invasivos, para predecir evento hepático. Utilizamos el área bajo la curva (AUROC) como el parámetro determinante de la exactitud global de la prueba, correspondiendo la mayor exactitud a un valor de uno o cercano a éste. Con los resultados de las curvas ROC buscamos puntos de corte de rigidez hepática para confirmar o descartar el desarrollo de eventos. Para cada punto de corte calculamos la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y los cocientes de probabilidad (*likelihood ratios*) positivos y negativos con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Para comparar las AUROC se utilizó la prueba de Hanley and McNeil.

También se comparó la capacidad pronóstica de la elastografía de transición y del FIB-4 para predecir eventos hepáticos mediante el cálculo de curvas ROC tiempo dependientes [ROC(t)] [167]. Mediante este método se estimaron las AUROC(t) de la elastografía de transición y de FIB-4 de forma continua a lo largo de 5 años así como

las AUROC(t) puntuales 3 y 5 años. Se utilizó el paquete de R *survivalROC* (versión 3.1.3) para los gráficos de curvas ROC tiempo dependiente y para calcular las áreas bajo la curva AUROC(t). El paquete *survivalROC* puede ser descargado de forma gratuita desde *Comprehensive R Archive Network* (<http://cran.r-project.org>) y ejecutado dentro de R.

La supervivencia libre de eventos hepáticos, definida como la proporción acumulada de pacientes que no desarrollaron eventos hepáticos (descompensación o carcinoma hepatocelular) al final del período de seguimiento, se calculó utilizando curvas de incidencia acumulada, considerando a la muerte como evento competitivo. Para comparar la incidencia de eventos hepáticos entre los pacientes con valores de elastografía de transición iguales o superiores al punto de corte seleccionado o inferiores al punto de corte seleccionado, se utilizó la prueba de Pepe y Mori.

En todos los casos se consideraron como significativos aquellos resultados cuyo valor de *P* asociado a la prueba de contraste fue menor o igual a 0,05. El paquete estadístico utilizado ha sido IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.

6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Este estudio se la llevado a cabo respetando los principios y las normas éticas básicas que tienen su origen en la actual revisión (versión revisada de Fortaleza, Brasil, octubre 2013) de la Declaración de Helsinki aprobada por la Asamblea Médica Mundial, el Convenio de Oviedo, y con los requisitos reguladores vigentes recogidos la legislación española (normativa básica: Ley 29/2006 de 26 de Julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios Ley 10/2013, de 24 de julio, Ley 14/2007 de 3

de julio de investigación biomédica; y específica: orden SAS 3470/2009).

Todos los datos que se recogen en este estudio son retrospectivos y provienen de la Historia Clínica del paciente y de la información almacenada en los aparatos FibroScan® con los que se mide la rigidez hepática. Este estudio no ha requerido entrevistar a los pacientes y se ha utilizado un procedimiento de disociación seguro de los datos que garantiza que la información que se ha manejado no contiene datos de carácter personal por lo que en cumplimiento de la *Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre,*) no ha sido necesario solicitar el consentimiento informado a los pacientes.

Confidencialidad de los datos.

La información recogida para el estudio ha sido tratada siguiendo lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (así como en su reglamentación posterior) y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Podrán tener acceso directo a los datos los revisores autorizados por los CEIC para llevar a cabo inspecciones reguladoras relacionadas con el estudio, para lo cual los investigadores en los centros facilitarán el acceso directo a los documentos y datos originales.

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES INCLUIDOS

Se incluyeron en el estudio un total de 1303 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

Características basales

En este estudio, el momento basal fue la fecha de realización del primer estudio por elastografía de transición.

Las características basales de los pacientes se muestra en la **Tabla 1,2,3**. De los 1303 pacientes, 1023 (78,5%) eran hombres y la mediana de edad era de 44,1 (RIQ 40,6-47,8) años. La práctica de riesgo mayoritaria como mecanismo transmisor de la infección por VIH fue la adicción a drogas por vía parenteral que reconocían el 80,3% de pacientes. Habían padecido con anterioridad una enfermedad definitiva de sida (categoría C del CDC) 474 (36,4%) pacientes. La mediana del nadir de linfocitos T CD4+ era 175 (RIQ 75,25-286) células/ μ l y la mediana de linfocitos T CD4+ en el momento de inicio del estudio era de 441,5 (RIQ 268,75-643,25) células/ μ l. En el momento basal 1132 (86,8%) pacientes recibían tratamiento antirretroviral y 983 (75,4%) tenían carga viral de VIH indetectable.

Tabla 1. Características basales demográficas y relacionadas con el VIH.

	N=1303
Sexo – n (%)	
Hombres	1023 (78,5%)
Mujeres	280 (21,5%)
Mecanismo de transmisión – n (%)	
Consumo de drogas por vía parenteral	1046 (80,3%)
Relaciones homosexuales entre hombres	53 (4,0%)
Relaciones heterosexuales	96 (7,4%)
Transmisión vertical	4 (0,3%)
Otro-desconocido	104 (8,0%)
Estadio CDC – n (%)	
A	584 (44,8%)
B	189 (14,5%)
C	474 (36,4%)
Desconocido	56 (4,3%)
Tratamiento antirretroviral – n (%)	
Si	1132 (86,9%)
No	167 (12,8%)
Desconocido	4 (0,3%)
Nadir de linfocitos T CD4+/mm3 – mediana (RIQ)	175 (75,25-286)
Linfocitos T CD4+basales/mm3 – mediana (RIQ)	441,50 (268,75-643,25)
Carga viral < 50 copias/ml – n (%)	
Si	983 (75,4%)
No	289 (22,2%)
Desconocido	31 (2,4%)

En cuanto a los hábitos tóxicos de la población estudiada (**Tabla 2**), en el momento basal 142 personas reconocían un consumo de etanol mayor de 50 mg al día, el 23 %

estaban incluidos en programas de mantenimiento con metadona, y el 57,4% eran fumadores de tabaco.

Tabla 2. Hábitos tóxicos

Hábitos tóxicos – n (%)	N=1303
Ingesta de etanol > 50 mg/dl	
No	895 (68,7%)
Si	142 (10,9%)
Desconocido	266 (20,4%)
Uso de metadona actual	
No	972 (74,6%)
Si	300 (23,0%)
Desconocido	31 (2,4%)
Consumo de tabaco actual	
No	252 (19,3%)
Si	748 (57,4%)
Desconocido	303 (23,3%)

Como se ha mencionado anteriormente, en el momento basal estaban recibiendo tratamiento antirretroviral 1132 (86,8%) pacientes. Las pautas utilizadas se muestran en la **Tabla 3**. Los regímenes terapéuticos más frecuentemente utilizados fueron la combinación de dos análogos de nucleósido con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir o con un no-nucleósido.

Tabla 3. Pautas de tratamiento antirretroviral en el momento basal

Régimen terapéutico – n (%)	N= 1303
No tratados	167 (12,8%)
Tratados	1132 (86,9%)
2 ITIAN + 1 ITINN	425 (32,6%)
2 ITIAN + 1 IP	500 (38,4%)
2 ITIAN + 1 INSTI	19 (1,5%)
Monoterapia con IP	23 (1,8%)
Biterapia basada en IP	27 (2,1%)
Otros regímenes	138 (10,6%)
Desconocidos	4 (0,3%)

Abreviaturas: ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos; ITINN: inhibidores de la transcriptasa no nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa; INSTI: inhibidores de la integrasa

Se conocía el genotipo del VHC en 1253 (96,2%) pacientes y el más frecuente fue el genotipo 1 (58,6 %), seguido del genotipo 3 (18,6%) y del genotipo 4 (17,2%). La mediana de ARN-VHC fue de 6,3 (RIQ 5,6-6,7) Log(UI/ml). Se documentó coinfección por el VHB (HBsAg+) en 52 (4,0%) pacientes.

Tabla 4. Variables basales relacionadas con el VHC y el VHB

N=1303	
Genotipo – n (%)	
1	764 (58,6%)
2	22 (1,7%)
3	243 (18,6%)
4	224 (17,2%)
Desconocido	23 (1,7%)
NA*	27 (2,1%)
Biopsia hepática – n (%)	
No	1113 (85,4%)
Si	187 (14,4%)
NA*	3 (0,2%)
Antígeno de superficie de VHB – n (%)	
Negativo	1130 (86,7%)
Positivo	52 (4,0%)
Desconocido	121 (9,3%)

*No aplicable

Distribución de fibrosis hepática

La estadificación de la fibrosis se llevó a cabo mediante elastografía de transición en todos los pacientes, mediante el índice FIB-4 en 1160 (89,0%) pacientes y mediante biopsia hepática en 187 (11,4%) pacientes. En la **Tabla 5** se detallan el número y la proporción de pacientes según el grado de fibrosis.

En la **Tabla 5**, se muestran los estadios de fibrosis hepática según los criterios de elastografía de transición, FIB-4 y del grupo METAVIR.

Se practicó biopsia hepática en los 12 meses previos a la inclusión en el estudio a 187 (14,4%) de los 1303 pacientes. En 13 de los 187 (7,0%) pacientes, el cilindro hepático fue insuficiente para la correcta estadificación histológica de la fibrosis.

Es de destacar que los dos métodos diagnósticos más utilizados (elastografía de transición y FIB-4) ofrecieron resultados similares en el porcentaje de pacientes con fibrosis nula o leve siguiendo los puntos de corte definidos para cada técnica. Sin embargo el porcentaje de pacientes con fibrosis avanzada resultó diferente con ambos métodos: 37,4% con elastografía de transición y 16,0% con FIB-4.

Tabla 5. Distribución de los estadios de fibrosis según los distintos métodos de estadificación.

Elastografía de transición, kPa – n (%)	N=1303
<7,1	602 (46,2%)
7,1-9,5	214 (16,4%)
9,6-12,5	168 (12,9%)
>12,5	319 (24,5%)
>14,5	264 (20,3%)
FIB-4 – n (%)	N=1160
<1	453 (39,1%)
1-3,5	521 (44,9%)
>3,5	186 (16,0%)
Escala METAVIR – n (%)	N=174
0	37 (21,3%)
1	42 (24,1%)
2	57 (32,8%)
3	26 (14,9%)
4	12 (6,9%)

Datos de la evolución

Respuesta al tratamiento del VIH

Durante la evolución presentaron interrupción del tratamiento antirretroviral (durante más de 4 semanas, por cualquier motivo) 110 (8,4%) pacientes y 248 (19,0%) cumplieron criterios de fracaso virológico (ver definiciones).

En cuanto a respuesta inmune, el 32,2% (419) de los pacientes presentaron respuesta inmune subóptima y el 15,7% (205) de los pacientes presentaron inmunosupresión.

Tratamiento del VHC

Durante el seguimiento 636 (48,8%) pacientes recibieron tratamiento para el VHC, alguno de ellos recibió varias pautas de tratamiento, siendo la duración mediana del tratamiento de 10 (RIQ 5,50-12,10) meses. En la **Tabla 6**, se resumen los datos relacionados con el tratamiento de la hepatitis C.

De los pacientes tratados, 83,3% recibieron interferón pegilado y ribavirina, el 7,4 % recibieron triple terapia con interferón pegilado, ribavirina y telaprevir, el 3,1% recibieron interferón pegilado, ribavirina y boceprevir y se emplearon otros regímenes terapéuticos en el 16,8% de los pacientes. Se desconocía el tratamiento recibido en el 3,1% de los pacientes.

De los 636 pacientes tratados, el 44,2% alcanzaron respuesta viral sostenida.

Tabla 6. Datos relacionados con el tratamiento del VHC.

Datos relacionados con el tratamiento	
Tratamiento para VHC -n (%)	N= 1303
No	667 (51,2%)
Si	636 (48,8%)
Respuesta viral sostenida - n (%)	N= 636
No	355 (55,8%)
Sí	281 (44,2%)
Pautas de tratamiento -n (%)	N= 724*
Interferón pegilado + ribavirina	530 (83,3%)
Interferón pegilado + ribavirina + telaprevir	47 (7,4%)
Interferón pegilado + ribavirina + boceprevir	20 (3,1%)
Otras pautas	107 (16,8%)
Pautas desconocidas	20 (3,1%)

* Varios pacientes recibieron más de una pauta de tratamiento

Evolución Clínica

La mediana de seguimiento fue de 5,8 (RIQ 3,4 - 7,1) años. Durante este tiempo se observaron los siguientes eventos:

Enfermedades definitorias de sida de sida

Durante el seguimiento, 56 (4,3%) pacientes presentaron un nuevo evento definitorio de sida. La mediana de tiempo de aparición de los nuevos eventos sida desde el momento basal fue de 19,89 (RIQ 8,72-38,18) meses. En la **Tabla 7** se muestran los eventos sida incidentes y su distribución por frecuencia. La enfermedad definitoria de sida más frecuente fue la neumonía recurrente seguida de la candidiasis esofágica.

Tabla 7. Tipos de eventos sida que aparecen a lo largo del seguimiento.

Eventos sida (Clasificación CDC) - nº (%)	N= 56
Neumonías de repetición	13 (23,2%)
Candidiasis esofágica	10 (17,9%)
Enfermedad por CMV	4 (7,1%)
Neumonía por P. jiroveci	4 (7,1%)
Cáncer cervical invasivo	3 (5,4%)
Linfoma no-Hodgkin de células B	3 (5,4%)
Tuberculosis (pulmonar o diseminada)	3 (5,4%)
Consunción asociada a VIH	3 (5,4%)
Encefalopatía por VIH	2 (3,6%)
Linfoma de Burkitt	2 (3,6%)
Micobacterias atípicas (diseminada o extrapulmonar)	2 (3,6%)
M. avium complex o M. kansasii (diseminada o extrapulmonar)	1 (1,8%)
Linfoma cerebral primario	1 (1,8%)
Sarcoma de Kaposi	1 (1,8%)
Herpes Simplex: úlceras crónicas (>1mes) o bronquitis, neumonitis o esofagitis.	1 (1,8%)
Criptococosis extrapulmonar	1 (1,8%)
Candidiasis bronquial, traqueal o pulmonar	1 (1,8%)
Desconocido	1 (1,8%)

Descompensaciones hepáticas

Durante el seguimiento, 82 (6,3%) pacientes presentaron un primer episodio de descompensación hepática. La mediana de tiempo desde el inicio del estudio hasta la aparición del primer episodio de descompensación hepática fue de 34,10 (RIQ 14,10-54,00) meses.

En la **tabla 7** se muestran tanto las frecuencias relativas como las frecuencias absolutas de las causas de descompensación hepática. Existen varios pacientes que la primera descompensación hepática es debida a más de una causa. Es de destacar que la descompensación ascítica fue el evento más frecuente, seguido de la encefalopatía hepática; y que en menos del 10% de los casos la primera descompensación fue el sangrado por varices esofágicas.

Tabla 7. Causas de descompensación hepática (frecuencias relativas y frecuencias absolutas).

Causas de descompensación – n (%)	N=94*	N= 1303
Ascitis	60 (63,9%)	60 (4,6%)
Encefalopatía hepática	12 (12,8%)	12 (0,9%)
Hemorragia por varices esofágicas	9 (9,6%)	9 (0,7%)
Ictericia no obstructiva	8 (8,5%)	8 (0,6%)
Peritonitis bacteriana espontánea	3 (3,2%)	3 (0,2%)
Síndrome hepatorrenal	2 (2,1%)	2 (0,2%)

* Existen varios pacientes que la primera descompensación hepática presentan más de un evento

Carcinoma hepatocelular

Durante el seguimiento, 21 pacientes fueron diagnosticados de carcinoma hepatocelular. La mediana de tiempo desde el inicio del estudio hasta el diagnóstico de carcinoma hepatocelular fue de 35,89 (RIQ 17,12-55,33) meses.

El diagnóstico de carcinoma hepatocelular se llevo a cabo mediante pruebas de imagen en 20 casos y mediante biopsia en 1 caso.

Mortalidad

A lo largo del tiempo, se perdieron del seguimiento 131 (10,1%) pacientes y 75 (5,8%) de los 1303 fallecieron. Las causas de muerte, en orden decreciente, fueron las

siguientes: muertes no relacionadas con el sida ni con el hígado 41 (54,6%), muertes de causa hepática 28 (37,3%) y muerte relacionada con el sida 6 (8,0%).

2. VARIABLES RELACIONADAS CON EVENTOS HEPÁTICOS Y MORTALIDAD

Variables predictoras de eventos hepáticos

Con el objetivo de identificar variables asociadas a la aparición de eventos hepáticos llevamos a cabo un análisis de regresión Cox univariante sobre la muestra total de pacientes considerando la variable muerte como evento competitivo.

Tal y como se muestra en la **Tabla 8**, las variables asociadas con eventos hepáticos en el análisis univariante fueron la presencia de HBsAg, la fibrosis hepática basal estimada por elastografía de transición, la cifra basal de linfocitos T CD4+, la RVS, la respuesta inmunológica subóptima y la inmunosupresión.

Tabla 8. Variables predictoras de eventos hepáticos. Análisis univariante

Variable	SHR	IC 95%	P
Sexo			
Masculino vs femenino	0,92	0,54-1,53	0,74
Ingesta de etanol >50 mg/dl			
Si vs No	2,59	1,59-4,20	<0,001
Hábito tabáquico			
Si vs No	1,18	0,67-2,10	0,56
Uso de metadona			
Si vs No	1,30	0,81-2,07	0,28
Vía de adquisición del VIH			
ADVP vs otras vías	1,27	0,72-2,23	0,41
Categoría del CDC			
C vs A/B	1,39	0,92-2,11	0,12
Linfocitos T CD4+ basales/mm3	0,86	0,78-0,94	0,001
Nadir linfocitos T CD4+/mm3	0,87	0,75-1,00	0,07
Carga viral < 50 copias/ml	0,98	0,96-1,01	0,29
TAR Si vs No	0,86	0,48-1,56	0,62
Fracaso virológico	1,09	0,66-1,79	0,75
Interrupción del TAR	0,79	0,35-1,80	0,58
Respuesta inmunológica subóptima	1,78	1,17-2,69	0,007
Inmunosupresión	1,79	1,10-2,92	0,019
Genotipo			
1	Ref.		
2	0,69	0,10-4,92	0,71
3	1,09	0,63-1,87	0,76
4	0,67	0,43-1,33	0,26
HBsAg +			
Si vs No	3,09	1,42-6,71	0,004
Elastografía de transición	1,06	1,05-1,07	<0,001
Respuesta al tratamiento anti-VHC			
No RVS	Ref.		
No tratado	0,89	0,57-1,38	0,59
Recidiva	0,86	0,33-2,20	0,74
RVS	0,12	0,04-0,35	<0,001

Posteriormente llevamos a cabo un modelo de regresión de Cox multivariante incluyendo aquellas variables que se habían asociado aparición de eventos hepáticos en el análisis univariante. Tal y como se muestra en la **Tabla 9**, las únicas variables que se asociaron de forma independiente con el desarrollo de eventos hepáticos durante la evolución fueron la elastografía de transición y el logro de RVS.

Tabla 9. Variables predictoras de eventos hepáticos. Análisis multivariante

Variable	SHR	IC(95%)	P
Ingesta de etanol > 50 mg/d			
Si vs No	1,23	0,64-2,37	0,53
Linfocitos T CD4+ basales/mm3	0,91	0,80-1,04	0,16
Nadir linfocitos T CD4+/mm3	0,97	0,81-1,15	0,67
Respuesta inmunológica subóptima	1,29	0,73-2,28	0,38
Inmunosupresión	0,96	0,50-1,83	0,90
HBsAg+			
Si vs No	2,049	0,70-6,01	0,19
Elastografía de transición	1,06	1,05-1,08	<0,001
Respuesta al tratamiento anti-VHC			
No RVS	Ref.		
No tratado	0,77	0,45-1,34	0,36
Recidiva	1,15	0,42-3,10	0,79
RVS	0,12	0,04-0,35	<0,001

Variables predictoras de mortalidad

Tal y como se muestran en la **Tabla 10**, las variables que se asociaron con mortalidad durante la evolución en el análisis univariante fueron la presencia de HBsAg +, el uso de metadona, la respuesta al tratamiento anti-VHC, la categoría del CDC, el nadir de linfocitos T CD4+, el haber padecido con anterioridad una enfermedad marcadora de sida (categoría C del CDC), el tratamiento antirretroviral, la inmunosupresión durante el seguimiento y la fibrosis hepática estimada por elastografía de transición.

Tabla 10. Factores predictores de muerte. Análisis univariante.

Variable	HR	IC 95%	P
Sexo			
Masculino vs femenino	0,85	0,47-1,52	0,58
Ingesta de etanol >50 mg/dl			
Si vs No	1,61	0,86-3,02	0,135
Hábito tabáquico			
Si vs No	1,22	0,63-2,39	0,55
Uso de metadona			
Si vs No	1,67	1,02-2,74	0,041
Vía de adquisición del VIH			
ADVP vs otras vías	1,92	0,92-3,99	0,08
Categoría del CDC			
C vs A/B	1,65	1,04-2,60	0,033
Linfocitos T CD4+ basales/mm3	0,92	0,83-1,01	0,09
Nadir linfocitos T CD4+/mm3	0,80	0,67-0,96	0,02
Carga viral < 50 copias/ml	0,99	0,97-1,01	0,40
TAR			
Si vs No	0,51	0,29-0,89	0,02
Fracaso virológico	1,14	0,66-1,97	0,65
Interrupción del TAR	0,65	0,24-1,77	0,39
Respuesta inmunológica subóptima	1,27	0,79-2,04	0,32
Inmunosupresión	1,90	1,12-3,22	0,02
Genotipo			
1	Ref.		
2	NA*		
3	1,13	0,63-2,01	0,69
4	0,72	0,35-1,47	0,36
HBsAg +			
Si vs No	3,53	1,47-7,57	0,001
Elastografía de transición	1,04	1,03-1,06	<0,001
Respuesta al tratamiento anti-VHC			
No RVS	Ref.		
No tratado	1,63	0,94-2,83	0,08
Recidiva	1,53	0,57-4,10	0,40
RVS	0,11	0,03-0,45	0,002

*No aplicable

Posteriormente llevamos a cabo un modelo de regresión de Cox multivariante incluyendo aquellas variables que se habían asociado con mortalidad en el análisis univariante (**Tabla 11**). Según este análisis las variables que se asociaron de manera independiente con mortalidad fueron la respuesta al tratamiento anti-VHC, el tratamiento antirretroviral y la fibrosis hepática estimada por elastografía de transición.

Tabla 11. Factores predictores de muerte. Análisis multivariante.

Variables	HR	IC(%)	P
Uso de Metadona			
Si vs No	1,42	0,82-2,46	0,22
Vía de adquisición del VIH			
ADVP vs otras vías	1,83	0,76-4,45	0,18
Categoría del CDC			
C vs A/B	1,17	0,69-1,99	0,56
Linfocitos T CD4+ basales/mm3	0,98	0,88-1,08	0,63
Nadir linfocitos T CD4+/mm3	0,87	0,73-1,04	0,13
TAR			
Si vs No	0,33	0,18-0,59	<0,001
HBsAg+			
Si vs No	1,84	0,82-4,14	0,14
Elastografía de transición	1,06	1,04-1,07	<0,001
Respuesta al tratamiento anti-VHC			
No RVS	Ref.		
No tratado	1,39	0,69-2,77	0,36
Recidiva	1,83	0,65-5,13	0,25
RVS	0,10	0,02-0,48	0,004

3. IDENTIFICACIÓN DEL PUNTO DE CORTE DE RIGIDEZ HEPÁTICA PARA PREDECIR O DESCARTAR EVENTOS HEPÁTICOS (OBJETIVO PRIMARIO)

Para la identificación del punto de corte de rigidez hepática que mejor podría diferenciar dos poblaciones de pacientes coinfectados con hepatopatía compensada por VHC según el riesgo de padecer un evento hepático, se utilizaron los datos de 963 pacientes de los 1303 incluidos en el estudio.

Se excluyeron para este análisis los datos de 340 pacientes que habían logrado respuesta viral sostenida o respuesta al final del tratamiento anti-VHC durante el seguimiento por las razones expuestas en el apartado de material y métodos.

Estos 963 pacientes se distribuyeron de manera aleatoria en dos cohortes, una cohorte de estimación de 638 (66,0%) pacientes y una cohorte de validación de 325 (34,0%) pacientes. Tal y como se muestra en la **Tabla 12 y 13a** en el **Anexo II** los grupos estuvieron bien apareados con respecto a las características basales y las variables de desenlace.

En resumen, tras una mediana de seguimiento de 5,3 años, 68 pacientes presentaron descompensación ascítica, 18 desarrollaron un carcinoma hepatocelular y 68 fallecieron. Además, 49 desarrollaron nuevas enfermedades definitivas de sida durante la evolución (**Tabla 13b del Anexo II**). Las enfermedades definitivas de sida más frecuentes fueron la neumonía recurrente seguida de la candidiasis esofágica.

Las áreas bajo las curvas ROC [AUROC (IC 95%)] en la cohorte de estimación y en la de validación para predecir eventos hepáticos (descompensación o carcinoma hepatocelular, cualquiera que ocurriera primero) fueron 0,85 (0,78-0,92) y 0,88 (0,83-

0,94), respectivamente (**Figura 3**).

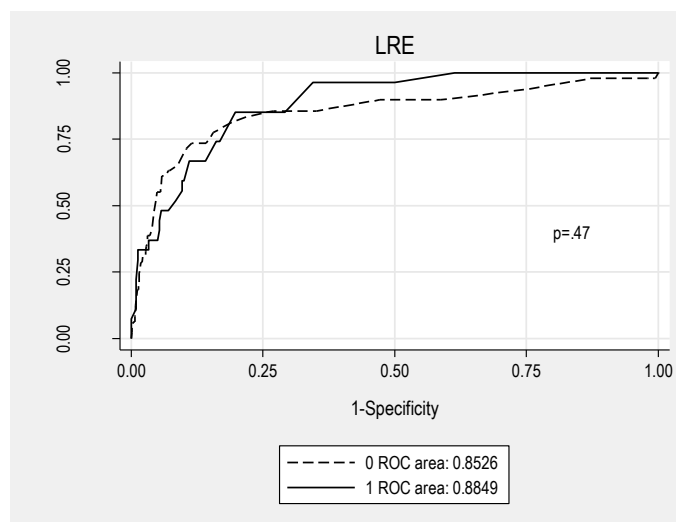


Figura 3. Fiabilidad de la ET para predecir eventos hepáticos en grupo de estimación (grupo 0) y en el grupo de validación (grupo 1).

A partir de la curva ROC del grupo de estimación escogimos el mejor punto de corte para la predicción de eventos hepáticos que fue 12 kPa, punto que resultó ser el punto de corte óptimo según el índice de Youden (**Tabla 15 del ANEXO III**).

A lo largo del seguimiento, se observaron 76 (7,9%) eventos hepáticos en este subgrupo de 963 pacientes. Se observaron 13 (1,8%) eventos hepáticos en los 709 pacientes con rigidez hepática < 12 kPa y 63 (24,8%) eventos hepáticos en los 254 pacientes con rigidez hepática \geq 12 kPa. La distribución de eventos hepáticos según el punto de corte de rigidez hepática de 12 kPa en las cohortes de estimación y validación se muestran en la **Tabla 16**.

Tabla 16. Tablas de contingencia para el punto de corte de rigidez hepática de 12 kPa en la cohorte de estimación y la cohorte de validación.

Cohorte de Estimación				Cohorte de Validación			
Evento hepático				Evento hepático			
kPa	No	Sí	Total	kPa	No	Sí	Total
< 12	475	9	484	< 12	221	4	225
≥ 12	114	40	154	≥ 12	77	23	100
Total	589	49	638	Total	298	27	325

Los valores predictivos de eventos hepáticos según el punto de corte de rigidez hepática de 12 kPa en las cohortes de estimación y validación se muestran en la **Tabla 17**. Es de destacar el valor predictivo negativo de este punto de cohorte, 98,14 en la cohorte de estimación y 98,22 en la cohorte de validación; lo que indica que la probabilidad de no desarrollar evento hepático durante más de 5 años de seguimiento en los pacientes con rigidez hepática < 12 kPa fue superior al 98%.

Tabla 17. Valores predictivos del punto de corte de rigidez hepática.

	Cohorte de Estimación		Cohorte de Validación	
	Valor (%)	IC (95%)	Valor (%)	IC (95%)
Sensibilidad	81,63	78,63-84,64	85,18	81,32-89,05
Especificidad	80,65	77,58-83,71	74,16	69,4-78,92
Valor predictivo (+)	25,97	22,57-29,38	23,00	18,42-27,58
Valor predictivo (-)	98,14	97,09-99,19	98,22	96,79-99,66
Cociente de probabilidad (+)	4,22	3,41-5,21	3,3	2,57-4,23
Cociente de probabilidad (-)	0,23	0,13-0,41	0,2	0,81-0,49

En la **Figura 4**, se muestran las incidencias acumuladas de eventos hepáticos, teniendo en cuenta la muerte como evento competitivo, de acuerdo con el punto de corte de rigidez hepática de 12 kPa para las cohortes de estimación y de validación.

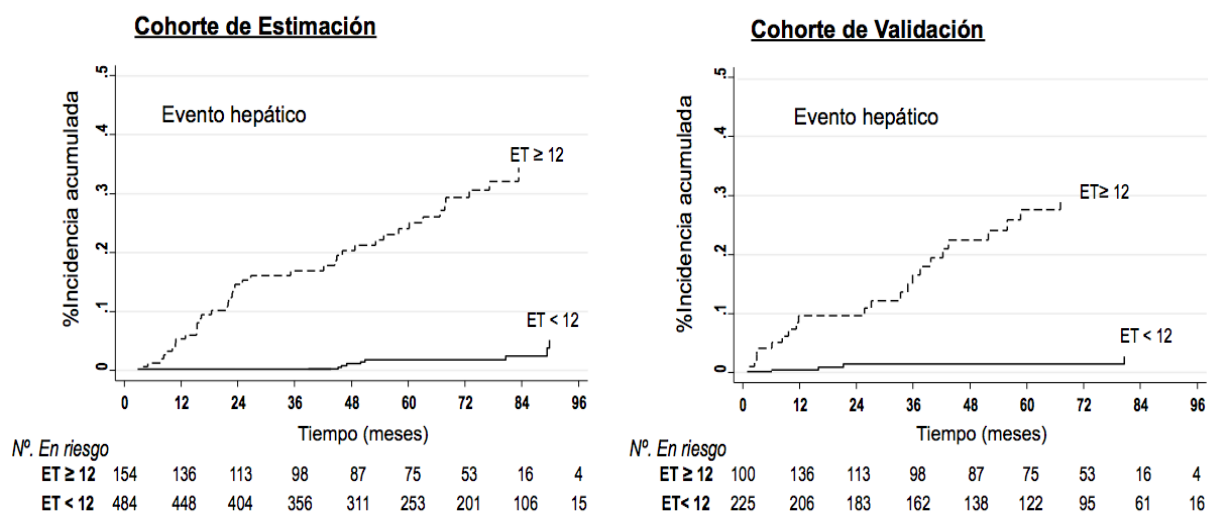


Figura 4. incidencia acumulada de eventos hepáticos en las cohorte de estimación y validación según el punto de corte de 12 kPa; teniendo en cuenta a la muerte como evento competitivo.

4.COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD PRONÓSTICA DE LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN Y EL ÍNDICE FIB-4

Curvas ROC

En primer lugar se comparó la capacidad pronóstica de la elastografía de transición y del FIB-4 para predecir eventos mediante el cálculo de curvas ROC. La variable primaria de desenlace fue la aparición de un evento hepático (descompensación o carcinoma hepatocelular, cualquiera que ocurriese primero); aunque también comparamos la capacidad pronóstica de ambos métodos utilizando como variables de desenlace la muerte y la variable compuesta por evento hepático o muerte, cualquiera que ocurriese primero.

Tal y como se muestra en la **tabla 18** y en las **figuras 5-7**, los valores del AUROC fueron estadísticamente superiores para la elastografía de transición que para el FIB-4, tanto para el evento principal como para los dos eventos secundarios.

Tabla 18. Elastografía de transición (ET) frente a FIB-4 en la predicción de eventos hepáticos y muerte.

EVENTOS	Elastografía de transición	Índice FIB-4	
	AUROC (IC95%)	AUROC (IC95%)	P
Evento hepático	0,85 (0,81-0,90)	0,67 (0,60-0,74)	<0,0001
Muerte	0,71 (0,64-0,79)	0,56 (0,48-0,64)	0,0001
E. hepático o muerte	0,76 (0,71-0,82)	0,59 (0,53-0,66)	<0,0001

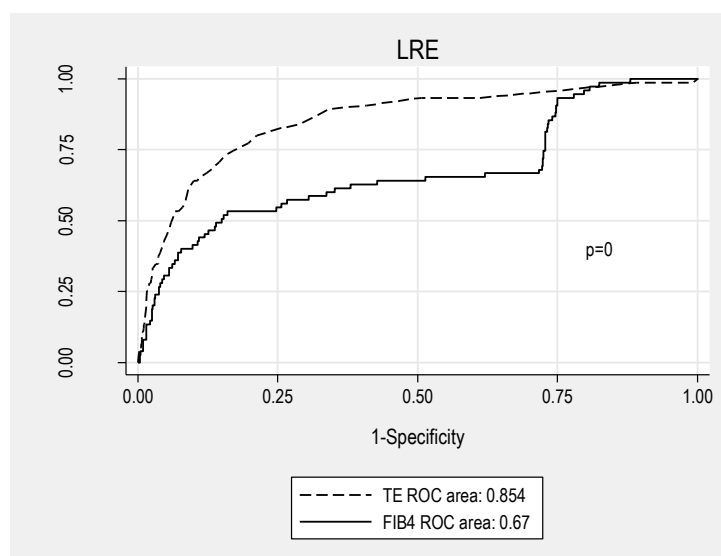


Figura 5. Fiabilidad de la elastografía de transición y del índice FIB-4 para predecir eventos hepáticos (se muestran AUROCs).

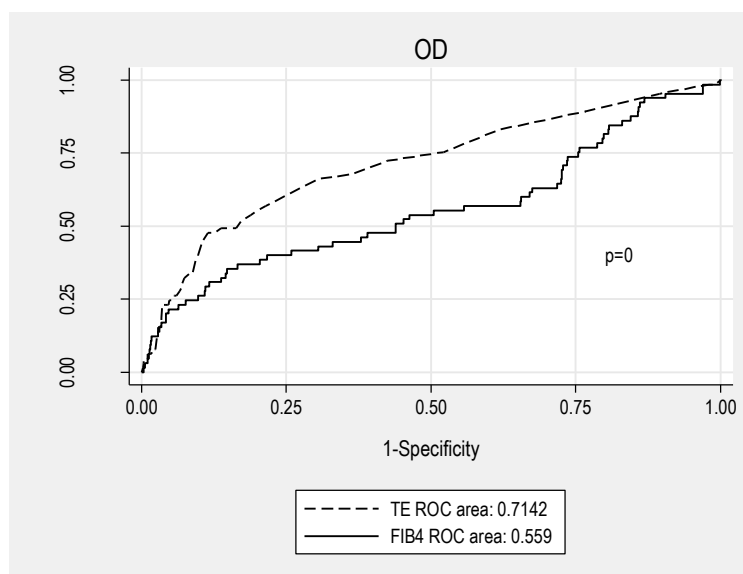


Figura 6. Fiabilidad de la elastografía de transición y del índice FIB-4 para predecir mortalidad global (se muestran AUROCs).

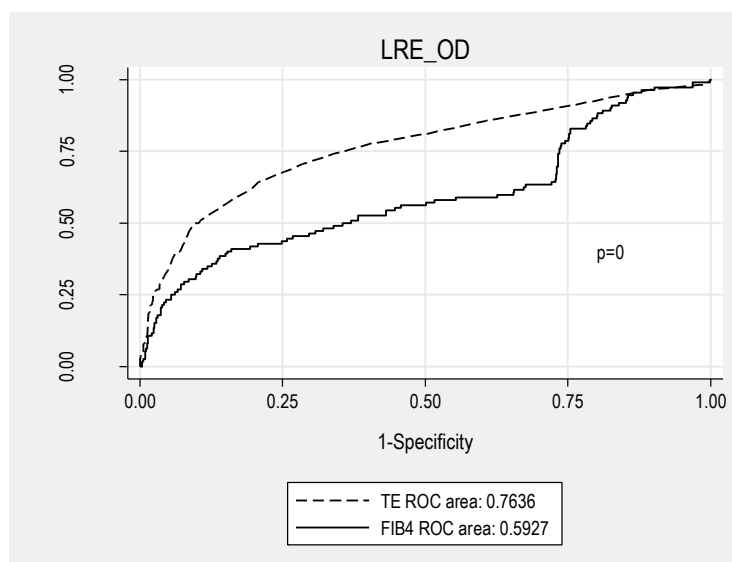


Figura 7. Fiabilidad de la elastografía de transición y del índice FIB-4 para predecir eventos hepáticos o mortalidad, cualquiera que ocurriese primero (se muestran AUROCs).

Curvas ROC tiempo dependientes

También se comparó la capacidad pronóstica de la elastografía de transición y del FIB-4 para predecir eventos hepáticos mediante el cálculo de curvas ROC tiempo dependientes [ROC(t)] [167].

Las AUROC(t) de la elastografía de transición fueron superiores a las de FIB-4 para predecir eventos hepáticos a lo largo de 5 años (**Figura 8**). Las AUROC(t) estimadas a 3 y 5 años para elastografía de transición y FIB-4 fueron 0,92 y 0,71 y 0,85 y 0,69, respectivamente.

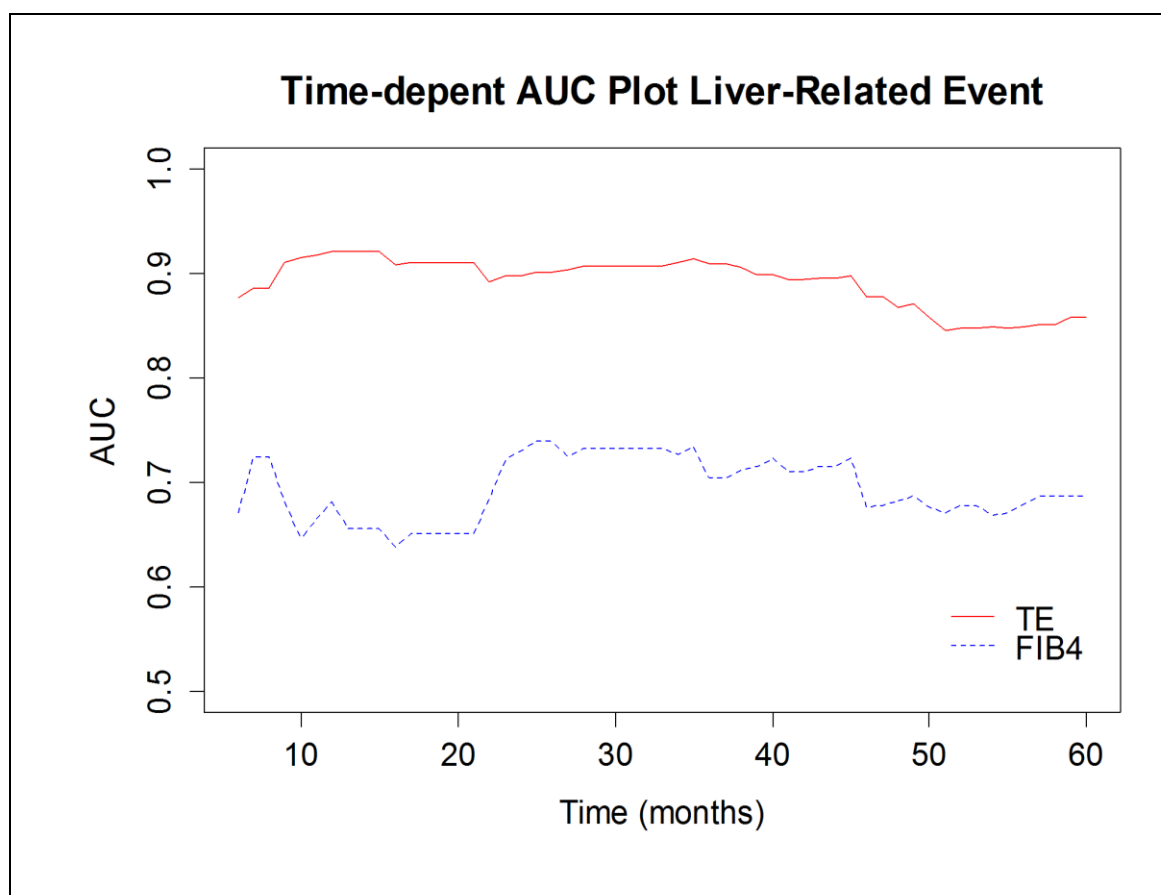


Figura 8. Fiabilidad de la elastografía de transición y del índice FIB-4 para predecir eventos hepáticos mediante curvas ROC tiempo dependientes.

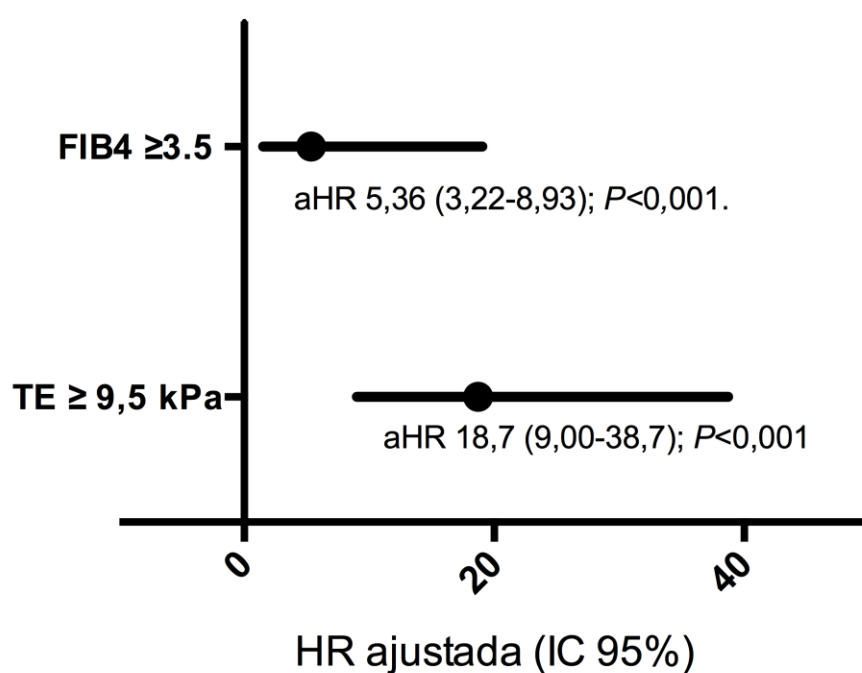
Regresión de Cox multivariante

Tal y como se mencionó en el apartado de metodología, estudiamos la asociación entre fibrosis avanzada determinada por elastografía de transición y por FIB-4 con el desarrollo de eventos hepáticos, considerando a la muerte como evento competitivo.

El punto de corte para la identificación de pacientes con fibrosis avanzada fue $\geq 9,5$ kPa para elastografía de transición y $\geq 3,25$ para FIB-4. Las variables de ajuste fueron la edad, el sexo, la categoría de transmisión del VIH, la categoría clínica del CDC, el nadir de linfocitos T CD4+, la ingesta de alcohol y el logro de RVS.

Tal y como se muestra en la **Figura 9**, el cociente de riesgo ajustado (aHR) (IC 95%) de desarrollo de eventos hepáticos para la fibrosis avanzada estimada por elastografía de

transición fue 18,7 (9,00-38,7) ($P<0,001$) y para la fibrosis avanzada estimada por FIB-4 fue 5,36 (3,22-8,93) ($P<0,001$).



Variables de ajuste: edad, sexo, categoría de transmisión del VIH, categoría clínica del CDC, nadir de linfocitos T CD4+, ingesta de alcohol y logro de RVS.

Figura 9. Cociente de riesgo (HR) (IC 95%) ajustado de desarrollo de eventos hepáticos para la fibrosis avanzada estimada por elastografía de transición y por FIB-4 .

DISCUSIÓN

La coinfección por el VHC ha sido la principal comorbilidad de los pacientes infectados por el VIH debido a que ambos virus comparten mecanismos de transmisión [1]. En el paciente infectado por VIH, la coinfección por el VHC es un problema de gran magnitud no solo por su frecuencia, sino porque la progresión de la fibrosis hepática es más rápida que entre la población no infectada por VIH. Todo ello ha contribuido a que las complicaciones asociadas con la enfermedad hepática terminal por VHC hayan sido una de las principales causas de morbilidad en pacientes coinfectados por VIH después de la introducción de la terapia antirretroviral de gran eficacia [2].

Uno de los aspectos más importantes en la asistencia de los pacientes con hepatitis C es la estadificación de la fibrosis hepática, pues resulta imprescindible para la toma de decisiones terapéuticas y para establecer el pronóstico de los pacientes [3].

Tradicionalmente esto se ha llevado a cabo mediante el estudio histológico de cilindros de tejido hepático obtenidos en la mayoría de las ocasiones por biopsia hepática percutánea [4, 5]. Sin embargo, este es un procedimiento cruento y no tan fiable como normalmente se asume. Hay que considerar por un lado que no siempre se obtiene una muestra lo suficientemente grande como para poder emitir un informe sin ningún género de dudas; y por otro que la fibrosis hepática no tiene una distribución homogénea, de lo que se derivan problemas de muestreo [6]. Si a todo ello le sumamos la inevitable variabilidad dependiente del observador, podemos concluir que la estadificación de la fibrosis hepática mediante biopsia hepática no cumple en la práctica clínica los requerimientos que normalmente se le exigen a las pruebas diagnósticas denominadas como “estándares de oro”.

Uno de los principales cambios en la práctica de la hepatología de la última década ha sido el abandono por parte de los clínicos de la biopsia como procedimiento de elección para la estadificación de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C, y la adopción casi mayoritaria de métodos no invasivos para este cometido, entre los cuales destaca la elastografía de transición [7]. Se han publicado muchos artículos que confirman que este es un procedimiento fiable especialmente para la identificación de aquellos pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis y de aquellos con fibrosis nula o leve [8]. Sin embargo, existe menos información sobre el valor pronóstico de la elastografía de transición, entre otras razones porque es una técnica todavía novedosa y no ha dado tiempo a llevar a cabo estudios observacionales lo suficientemente largos que permitan responder a esta importante pregunta. Sabemos sin embargo, que existe una buena correlación entre los valores de rigidez hepática obtenidos mediante elastografía de transición y el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) [80, 163, 164] y dado que esta última variable es la que mejor predice el pronóstico en pacientes con cirrosis compensada por VHC [162, 168], consideramos que estaba plenamente justificado el planteamiento de un estudio para conocer la utilidad de la elastografía de transición para la predicción de eventos hepáticos y mortalidad en pacientes con hepatitis C.

Todo lo expuesto antes, nos impulsó a llevar a cabo un estudio con esta finalidad en pacientes coinfectados. A nuestro juicio es muy necesario obtener información específica en este grupo de pacientes en los que la historia natural de la hepatitis C tiene un curso acelerado.

El estudio fue observacional y retrospectivo y se llevó a cabo en tres grandes centros hospitalarios de España, en los que se atiende a un número muy elevado de pacientes coinfectados y que se han destacado por una especial dedicación a la investigación en distintos aspectos relacionados con la hepatitis C en este grupo de pacientes. Se incluyeron en el estudio pacientes adultos coinfectados por VIH/VHC que en el momento de realización del primer estudio de elastografía de transición tenían enfermedad hepática compensada. Se recogieron variables demográficas y relacionadas con la infección por VIH y por el VHC en el momento basal; así como variables relacionadas con el tratamiento de ambas infecciones víricas durante la evolución. Este es un aspecto clave dado que es bien sabido que existe una interacción bidireccional entre ambos virus lo que obligaba a tener en cuenta la respuesta al tratamiento de estas dos infecciones en un estudio como el nuestro en donde las variables de desenlace dependían en gran manera de este aspecto.

A propósito de las variables de desenlace, nosotros consideramos como variable primaria, la aparición de eventos hepáticos definidos como descompensación o carcinoma hepatocelular, cualquiera que ocurriese primero. En su análisis, tuvimos en cuenta a la muerte como riesgo competitivo. Es importante resaltar este punto dado que actualmente se considera obligatorio considerar los riesgos competitivos cuando se llevan a cabo estudios de análisis de supervivencia en los que la aparición de algunos eventos secundarios (también denominados eventos competitivos) modifica la aparición del evento principal del estudio. La situación más clara se da cuando el evento competitivo es la muerte, porque cuando esta tiene lugar, es imposible que se produzca el evento de interés. En medicina clínica, tenemos el trasplante de médula ósea alogénico como ejemplo paradigmático de cómo los eventos competitivos

pueden conducir a conclusiones erróneas. Así, en los primeros estudios, se identificaron algunas pautas de acondicionamiento para el trasplante que parecían asociarse a un menor riesgo de enfermedad injerto contra huésped, hasta que se pudo demostrar que lo que realmente sucedía era que estas pautas eran tan tóxicas que aumentaban la mortalidad precoz tras el trasplante sin dar tiempo a que en los enfermos apareciera la complicación [169, 170]. En el caso concreto de los pacientes coinfectados por VIH/VHC, el análisis de supervivencia teniendo en cuenta la muerte como evento competitivo está plenamente justificado dado que los pacientes coinfectados tienen un riesgo mayor de muerte que los pacientes mono infectados por VIH, independientemente de que reciban tratamiento antirretroviral [55, 97]. Esto se debe no solo a circunstancias relacionadas con el estilo de vida y hábitos tóxicos de los pacientes sino también a factores biológicos dependientes del VHC como la existencia de un mayor estado de inflamación e inmunoactivación que puede favorecer la progresión tanto de la hepatitis C como de la infección por VIH [53].

En nuestro estudio, se incluyeron 1303 pacientes que cumplían los criterios de inclusión; eran mayoritariamente hombres que habían adquirido la infección por VIH por el consumo de drogas por vía intravenosa. Casi todos recibían tratamiento antirretroviral y tenían buen estado inmunológico y supresión completa de la replicación del VIH en el momento basal. Tenían cirrosis uno de cada cuatro o uno de cada cinco según el punto de corte de elastografía de transición fuera $> 12,5$ kPa o $> 14,5$ kPa. Durante el seguimiento, cerca de la mitad recibieron tratamiento anti-VHC y de los tratados, algo menos de la mitad logró respuesta viral sostenida.

Tras una mediana de seguimiento de casi seis años pudimos demostrar que las dos

únicas variables que se asociaron de manera independiente tanto con el desarrollo de eventos hepáticos como de muerte fueron la rigidez hepática en el momento basal y la respuesta viral sostenida. Estos datos están en consonancia con estudios previos en los que se ha demostrado por un lado que la rigidez hepática es una variable poderosa para predecir complicaciones hepáticas y muerte en pacientes coinfectados [86, 171]; y también con estudios en los que se ha demostrado que la respuesta viral sostenida modifica drásticamente la historia natural de la hepatitis C con reducción del riesgo de eventos hepáticos y muerte de causa hepática tanto en pacientes mono infectados por VHC [86, 151, 152, 154] como en coinfectados por VIH/VHC [24].

Nosotros estudiamos también el efecto del tratamiento del VHC en la aparición de eventos hepáticos o mortalidad independientemente que se lograra o no la respuesta viral sostenida, y no hemos observado diferencias entre los que la lograron y aquellos con respuesta al fin de tratamiento con recaída posterior. Esto difiere con lo encontrado en un subestudio de la cohorte de GeSIDA 3603, en donde se observó que los pacientes con respuesta al fin del tratamiento y recaída posterior, obtienen beneficios clínicos, que sin llegar a ser tan marcados como los de los pacientes con respuesta viral sostenida, son claramente superiores a los de los pacientes que no logran la supresión viral durante el tratamiento [90].

También quisimos estudiar el efecto del tratamiento del VIH en la aparición de eventos hepáticos y mortalidad en nuestros pacientes, dado que en la literatura existen pruebas de que el tratamiento antirretroviral efectivo tiene un efecto beneficioso sobre la progresión de la hepatitis C en pacientes coinfectados. De todos estos estudios merece la pena destacar dos; uno de ellos basado en biopsias repetidas que

mostró el beneficio del tratamiento antirretroviral enlenteciendo la progresión de la fibrosis hepática [95] y otro clínico llevado a cabo en la cohorte de Veteranos de los EEUU en donde se demostró que el tratamiento del VIH se asociaba con una disminución del riesgo de descompensación hepática [96]. A pesar de todo lo anterior, un estudio reciente realizado en la misma cohorte de Veteranos, sugiere que si bien el tratamiento antirretroviral aporta beneficios indudables en pacientes coinfectados en términos de reducción de eventos hepáticos, no llega a normalizar del todo la historia natural de la hepatitis C cuando se compara la evolución de los primeros con lo que ocurre con la población mono infectada por VHC [97].

En nuestro estudio, pudimos observar una asociación independiente entre tratamiento antirretroviral y menor riesgo de mortalidad, pero no encontramos una asociación entre cifras basales de linfocitos T CD4+ y mortalidad, algo que si se ha encontrado en otros estudios [158, 172]. Esto podría explicarse porque la mayoría de nuestros pacientes tenían una cifra elevada de linfocitos T CD4+ en el momento basal.

También hemos estudiado el valor pronóstico de variables relacionadas con la respuesta virológica e inmunológica al tratamiento antirretroviral durante el seguimiento y no encontramos que el fracaso virológico ni la respuesta inmunológica insuficiente se asociaran de manera independiente con mayor riesgo de eventos hepáticos. Otros autores, si han encontrado una asociación entre respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral y progresión clínica. Por ejemplo, en un estudio del Grupo Andaluz para el Estudio de las Hepatitis Víricas (HEPAVIR) de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI), en el que se analizaba la progresión clínica de una cohorte de pacientes coinfectados con enfermedad hepática

compensada en la era del TARGA, se observó que la ganancia en la cifra de linfocitos T CD4+ <100/mm³ después del tratamiento se asociaba de manera independiente con mayor riesgo de descompensación y muerte [158]. El mismo grupo también describió que la ganancia de linfocitos T CD4+ <100/mm³ después del tratamiento se asociaba de manera independiente con mayor riesgo de muerte en pacientes coinfectados con cirrosis hepática descompensada [173].

Tal y como se ha explicado con anterioridad, el objetivo principal de esta tesis ha sido la identificación de un punto de corte de rigidez hepática por elastografía de transición que permita diferenciar entre aquellos pacientes con poco riesgo de desarrollar eventos hepáticos de aquellos que en los que el riesgo está aumentado. A nuestro juicio esto es importante dado que en la actualidad la elastografía de transición se ha impuesto como el método más extendido para estadificar la fibrosis hepática, y por tanto para valorar el riesgo de progresión clínica, en pacientes con hepatitis C.

Para este objetivo de los 1303 pacientes incluidos en el estudio descartamos a los a los 340 pacientes que habían tenido durante la evolución respuesta viral sostenida o con recidiva. La razón por la cual fueron excluidos estos pacientes fue evitar que el valor pronóstico de la elastografía de transición estuviera influido por los efectos beneficiosos del tratamiento anti-VHC sobre la progresión de la fibrosis y la historia natural de la hepatitis C [90].

Siguiendo la metodología recomendada para la validación de pruebas diagnósticas dividimos de manera aleatoria a los 963 pacientes en una cohorte de estimación integrada por dos tercios de los individuos y en una cohorte de validación integrada por el tercio restante. Ambas cohortes estaban bien balanceadas en cuanto a las

características basales y en cuanto a la aparición de eventos durante el seguimiento.

Dado que en la era del TARGA en los pacientes con hepatitis C compensada, la causa de muerte más frecuente es la de causa hepática, y dado que en estos casos la muerte suele seguir a la aparición de un evento hepático (descompensación o carcinoma hepatocelular), seleccionamos como variable de desenlace a la descompensación hepática y no la muerte.

Tras una mediana de seguimiento de más de 5 años, pudimos determinar mediante curvas ROC que la elastografía de transición era muy fiable para predecir eventos hepáticos tanto en el grupo de estimación como de validación, con áreas bajo la curva ROC de 0,85 y 0,88, respectivamente.

Una vez demostrada la capacidad predictiva de eventos hepáticos de la elastografía de transición, el siguiente paso era la identificación de un punto de corte de rigidez hepática para diferenciar a poblaciones diferentes según el riesgo de desarrollar eventos hepáticos. De entrada, consideramos que lo más indicado a la hora de seleccionar este punto de corte era que sirviera para la identificación de pacientes con muy baja probabilidad de desarrollar eventos hepáticos tal y como se ha hecho en contextos similares utilizando otras herramientas diagnósticas como el gradiente de presión venosa hepática [162]. Teniendo esto presente, a partir de la curva ROC del grupo de estimación identificamos que el punto de corte de rigidez hepática de 12 kPa era, de todos los posibles puntos de corte con valor predictivo negativo por encima del 98%, el que más alto valor predictivo positivo tenía. Este punto de cohorte de 12 kPa se correspondía además en las curvas ROC con el índice J de Youden, que es el punto óptimo de corte cuando una prueba diagnóstica se expresa en resultados numéricos y

no dicotómicos. La interpretación clínica de este hallazgo significa que en aquellos pacientes coinfectados que tienen una rigidez hepática menor de 12 kPa, la probabilidad de que ocurra un evento hepático (descompensación y/o carcinoma hepatocelular) en los próximos 5 años es muy baja.

Para poner en contexto nuestros hallazgos, tenemos que reconocer que se han publicado tres estudios que también han tenido como objetivo la identificación de puntos de corte de rigidez hepática para predecir eventos hepáticos en enfermos con hepatopatía relacionada con el VHC; si bien estos estudios se han llevado a cabo exclusivamente en pacientes con cirrosis hepática compensada.

Robic y colaboradores compararon la capacidad pronóstica de la elastografía de transición y del gradiente de presión venosa hepática en 100 pacientes con hepatopatía crónica, de los cuales 28 era secundaria a VHC o VHB, 65 de los cuales tenía cirrosis hepática confirmada por biopsia [174]. Durante la evolución, 41 pacientes presentaron alguna complicación relacionada con la hipertensión portal. Los autores encontraron que la capacidad pronóstica de la elastografía de transición era similar a la del gradiente de presión venosa hepática (AUROCs de 0,837 y de 0,815, respectivamente) e identificaron un punto de corte de rigidez hepática de 21 kPa que permitía identificar a un subgrupo de pacientes con poca probabilidad de experimentar un evento hepático en un periodo de 2 años [174].

En otro estudio llevado a cabo por el grupo de HEPAVIR, se estudiaron 239 pacientes con cirrosis compensada que tenían un estudio basal con elastografía de transición y que fueron seguidos posteriormente durante una mediana de tiempo inferior a 2 años [81]. Estos autores identificaron un punto de corte de rigidez hepática de 40 kPa a

partir del cual el riesgo de desarrollar eventos hepáticos era más alto (29%) que cuando la rigidez hepática era inferior a este punto de corte (8%).

Pérez-Latorre y colaboradores, del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, realizaron un estudio retrospectivo con 60 pacientes con cirrosis hepática compensada por VHC, de los cuales 36 estaban coinfectados por el VIH, que habían sido estudiados el mismo día mediante elastografía de transición y estudio hemodinámico portal. La mediana de seguimiento tras estos estudios fue de 3 años y medio [85]. Los autores encontraron que la capacidad pronóstica de ambas técnicas fue similar e identificaron dos puntos de corte de rigidez hepática que permitía identificar a pacientes con riesgo bajo o alto de desarrollar un evento hepático; un punto de corte de < 25 kPa con un valor predictivo negativo de eventos hepáticos del 97% y un punto de corte ≥ 40 kPa con un valor predictivo positivo del 62% [85].

Los tres estudios mencionados con anterioridad coinciden con el nuestro en el sentido de que identifican a la elastografía de transición como una buena herramienta pronóstica en pacientes con hepatopatía por VHC. Hay que destacar sin embargo que el punto de corte para descartar eventos hepáticos de 12 kPa identificado por nosotros es claramente inferior a los 21 kPa del estudio de Robic [174] y al de 25 kPa de Pérez-Latorre [85]. Estas diferencias deben contemplarse considerando que tanto el tamaño muestral como el seguimiento son mucho mayores en nuestro estudio, por lo que consideramos que el punto de corte identificado por nosotros tiene mucha mayor precisión.

Otro de los objetivos de la tesis ha sido la comparación de la capacidad pronóstica de la elastografía de transición y la del índice no invasivo FIB-4, un método simple basado

en la edad, la concentración sérica de AST y ALT y la cifra de plaquetas [69]. Quisimos estudiar este aspecto dado que en un estudio reciente realizado en el seno de la cohorte de GeSIDA 3603 con 903 pacientes y una mediana de seguimiento de 5 años, el índice el FIB-4 fue más preciso que la biopsia hepática para la predicción eventos clínicos en toda la cohorte y en el subgrupo de pacientes que no lograron la respuesta viral sostenida [72]. En este estudio, también se encontró que los puntos de corte bien definidos para FIB-4 permitieron una clasificación y estratificación del riesgo mejor que la estadificación según los criterios histológicos de METAVIR [72]. La capacidad pronóstica del FIB-4 en este estudio, se vio apoyada por un subanálisis llevado a cabo en pacientes con cirrosis confirmada por biopsia, en el que se demostró que el riesgo de muerte o descompensación fue significativamente mayor para los pacientes con $FIB4 \geq 3,25$ que para aquellos con $FIB4 < 3,25$ [72].

Nosotros, analizando a los 1160 pacientes de nuestra cohorte que tenían en el momento basal información sobre los valores de rigidez hepática y de FIB-4, encontramos que la capacidad predictiva, en un análisis mediante curvas ROC, tanto de evento hepático, como de muerte o de la variable compuesta por ambos (cualquiera que ocurriese primero) fue significativamente superior para la elastografía de transición que para FIB-4. Estos hallazgos fueron confirmados mediante un análisis con curvas ROC tiempo dependientes, en donde se demostró la mejor capacidad predictiva de la elastografía de transición a lo largo de 5 años. Además, el cociente de riesgo ajustado de desarrollar eventos hepáticos para los pacientes con fibrosis hepática avanzada fue 4 veces superior cuando se utilizó el criterio de fibrosis avanzada por elastografía de transición ($\geq 9,5$ kPa) que cuando se utilizó el criterio del índice FIB-4 ($\geq 3,25$).

Las diferencias que encontramos en el valor pronóstico de la elastografía de transición frente al índice FIB-4 pueden explicarse por la diferente capacidad de ambos métodos para reflejar cambios en la hipertensión portal. Aunque el FIB-4 se calcula con parámetros de laboratorio como la cifra de plaquetas que ha sido utilizada durante muchos años como un marcador de hipertensión portal avanzada [34]; sin embargo su capacidad para identificar hipertensión portal y para predecir las complicaciones relacionadas con la misma probablemente resultan muy inferiores a las de la elastografía de transición tal y como se ha comentado con anterioridad [80, 85, 174].

La principal limitación que se le puede achacar a esta tesis es que se trata de un estudio retrospectivo. Sin embargo, queremos hacer énfasis en que sus características hacen que sea poco probable que los resultados difieran considerablemente de los que se hubieran obtenido en un estudio completamente prospectivo. En primer lugar hay que destacar que se llevó a cabo en tres centros con gran experiencia en la asistencia e investigación relacionada con la coinfección por VIH/VHC y que desde hace años disponen de los medios y de personal capacitado para llevar a cabo estudios de elastografía de transición. Además, hay que señalar que el seguimiento de los pacientes fue llevado a cabo por los mismos médicos durante todo el curso de la enfermedad, con revisiones clínicas y determinaciones analíticas al menos semestralmente tal y como se hace en los pacientes infectados por VIH según las guías clínicas vigentes en nuestro país desde hace años. Además, en los tres centros, el manejo y la prevención de las complicaciones de la cirrosis hepática se llevaron a cabo siguiendo las guías de práctica clínica vigentes.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La elastografía de transición es un método muy fiable para predecir la aparición de eventos hepáticos (descompensación o carcinoma hepatocelular, cualquiera que ocurra primero) en pacientes coinfectados por VIH/VHC con hepatopatía compensada.
2. En un análisis de supervivencia considerando a la muerte como riesgo competitivo, la rigidez hepática en el momento basal (determinada por elastografía de transición) y la respuesta viral sostenida se asociaron de manera independiente tanto con el desarrollo de eventos hepáticos como de muerte, en pacientes coinfectados por VIH/VHC con hepatopatía compensada.
3. Un valor de rigidez hepática de 12 kPa es el mejor punto de corte para diferenciar poblaciones con bajo riesgo o con alto riesgo de padecer eventos hepáticos a cinco años, en pacientes coinfectados por VIH/VHC con hepatopatía compensada.
4. La elastografía de transición es un método más fiable que el índice serológico FIB-4 para la predicción de eventos hepáticos y de muerte, en pacientes coinfectados por VIH/VHC con hepatopatía compensada.

1. Kim AY, Onofrey S, Church DR. An Epidemiologic Update on Hepatitis C Infection in Persons Living With or at Risk of HIV Infection. *J Infect Dis* 2013;**207 Suppl 1**:S1-6.
2. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, *et al.* Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:492-497.
3. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015;**63**:199-236.
4. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;**344**:495-500.
5. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver D. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;**49**:1017-1044.
6. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;**38**:1449-1457.
7. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, *et al.* Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;**29**:1705-1713.
8. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;**48**:835-847.
9. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009;**29 Suppl 1**:74-81.

10. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013;**57**:1333-1342.
11. World Health Organization. Hepatitis C. In; 2003.
12. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;**5**:558-567.
13. Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F, *et al.* Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat* 2014;**21 Suppl 1**:5-33.
14. Dore GJ, Ward J, Thursz M. Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden (Guest Editors Mark Thursz, Gregory Dore and John Ward). *J Viral Hepat* 2014;**21 Suppl 1**:1-4.
15. Rosen HR. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2011;**364**:2429-2438.
16. Ly KN, Xing J, Klevens RM, Jiles RB, Ward JW, Holmberg SD. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med* 2012;**156**:271-278.
17. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, *et al.* The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat* 2014;**21 Suppl 1**:34-59.
18. Taylor LE, Swan T, Mayer KH. HIV coinfection with hepatitis C virus: evolving epidemiology and treatment paradigms. *Clin Infect Dis* 2012;**55 Suppl 1**:S33-42.

19. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, *et al.*
Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005;**192**:992-1002.
20. Gonzalez-Garcia JJ, Mahillo B, Hernandez S, Pacheco R, Diz S, Garcia P, *et al.*
[Prevalences of hepatitis virus coinfection and indications for chronic hepatitis C virus treatment and liver transplantation in Spanish HIV-infected patients. The GESIDA 29/02 and FIPSE 12185/01 Multicenter Study]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;**23**:340-348.
21. González García J, Navarro San Francisco C, Condes E, Díez Romero C, Quereda C, Zamora F, *et al.* Trends in HCV Infection, Liver Disease Severity, and Specific Treatment Modalities among HIV+ Patients: Madrid, Spain (Paper #746). In: *19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* Seattle, WA; 2012.
22. Perez Cachafeiro S, Del Amo J, Iribarren JA, Salavert Lleti M, Gutierrez F, Moreno A, *et al.* Decrease in serial prevalence of coinfection with hepatitis C virus among HIV-infected patients in Spain, 1997-2006. *Clin Infect Dis* 2009;**48**:1467-1470.
23. Berenguer J, Alejos B, Hernando V, Viciano P, Salavert M, Santos I, *et al.* Trends in mortality according to hepatitis C virus serostatus in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2012;**26**:2241-2246.
24. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martin PM, Lopez-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Quereda C, *et al.* Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with

- human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2009,**50**:407-413.
25. Yaphe S, Bozinoff N, Kyle R, Shivkumar S, Pai NP, Klein M. Incidence of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men with and without HIV infection: a systematic review. *Sex Transm Infect* 2012,**88**:558-564.
26. Montoya-Ferrer A, Fierer DS, Alvarez-Alvarez B, de Gorgolas M, Fernandez-Guerrero ML. Acute hepatitis C outbreak among HIV-infected men, Madrid, Spain. *Emerg Infect Dis* 2011,**17**:1560-1562.
27. Martinez-Rebollar M, Mallolas J, Perez I, Gonzalez-Cordon A, Lonca M, Torres B, *et al.* Brote epidemico de hepatitis aguda C en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014.
28. Boesecke C, Rockstroh JK. Acute hepatitis C in patients with HIV. *Semin Liver Dis* 2012,**32**:130-137.
29. Westbrook R. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014,**61**:S58-S68.
30. Bunchorntavakul C. Distinct Features in Natural History and Outcomes of Acute Hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2015,**49**:e31-e40.
31. Seeff L. The history of the “natural history” of hepatitis C(1968–2009). *Liver Int* 2009,**29**:89-99.
32. Alter MJ. THE PREVALENCE OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN THE UNITED STATES, 1988 THROUGH 1994. *N Engl J Med* 1999,**341**:556-562.
33. Chen SL. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Int J Med Sci* 2006,**3**:47-52.

34. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004,**24 Suppl 2**:3-8.
35. Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis* 2014,**46 Suppl 5**:S165-173.
36. Soriano V, Berenguer, J. . Extrahepatic comorbidities associated with hepatitis C virus in HIV-infected patients. . *Current opinion in HIV and AIDS* 2015,**10(5)**: 309-315.
37. Hu K. The Long-Term Outcomes of Patients With Compensated Hepatitis C Virus–Related Cirrhosis and History of Parenteral Exposure in the United States. *Hepatology* 1999,**29**:1311-1316.
38. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010,**51**:1445-1449.
39. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998,**338**:853-860.
40. Kim AY, Schulze zur Wiesch J, Kuntzen T, Timm J, Kaufmann DE, Duncan JE, *et al.* Impaired hepatitis C virus-specific T cell responses and recurrent hepatitis C virus in HIV coinfection. *PLoS Med* 2006,**3**:e492.
41. Danta M, Semmo N, Fabris P, Brown D, Pybus OG, Sabin CA, *et al.* Impact of HIV on host-virus interactions during early hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2008,**197**:1558-1566.

42. Daar ES, Lynn H, Donfield S, Gomperts E, Hilgartner MW, Hoots WK, *et al.* Relation between HIV-1 and hepatitis C viral load in patients with hemophilia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;**26**:466-472.
43. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, *et al.* Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001;**33**:562-569.
44. Martinez-Sierra C, Arizcorreta A, Diaz F, Roldan R, Martin-Herrera L, Perez-Guzman E, *et al.* Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:491-498.
45. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, Garcia-Bengoechea M, Hernandez-Quero J, *et al.* Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997;**26**:1-5.
46. Pineda JA, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F, Giron-Gonzalez JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, *et al.* HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005;**41**:779-789.
47. Gaslightwala I, Bini EJ. Impact of human immunodeficiency virus infection on the prevalence and severity of steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2006;**44**:1026-1032.

48. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, *et al.* Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;**30**:1054-1058.
49. Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, Putzolu V, Govindarajan S, Zaltron S, *et al.* Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2001;**183**:134-137.
50. Lin W, Weinberg EM, Chung RT. Pathogenesis of Accelerated Fibrosis in HIV/HCV Co-infection. *J Infect Dis* 2013;**207 Suppl 1**:S13-18.
51. Kramer JR, Kowalkowski MA, Duan Z, Chiao EY. The effect of HIV viral control on the incidence of hepatocellular carcinoma in veterans with hepatitis C and HIV coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;**68**:456-462.
52. Sulkowski MS. Hepatitis C virus-human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Int*; **32 Suppl 1**:129-134.
53. Daar ES, Lynn H, Donfield S, Gomperts E, O'Brien SJ, Hilgartner MW, *et al.* Hepatitis C virus load is associated with human immunodeficiency virus type 1 disease progression in hemophiliacs. *J Infect Dis* 2001;**183**:589-595.
54. Kovacs A, Karim R, Mack WJ, Xu J, Chen Z, Opsersalski E, *et al.* Activation of CD8 T cells predicts progression of HIV infection in women coinfecting with hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2010;**201**:823-834.
55. Berenguer J, Rodriguez E, Miralles P, Von Wichmann MA, Lopez-Aldeguer J, Mallolas J, *et al.* Sustained virological response to interferon plus ribavirin

- reduces non-liver-related mortality in patients coinfectd with HIV and Hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* 2012,**55**:728-736.
56. Smith C, Sabin CA, Lundgren JD, Thiebaut R, Weber R, Law M, *et al.* Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* 2010,**24**:1537-1548.
57. Sulkowski MS. Current Management of Hepatitis C Virus Infection in Patients With HIV Co-infection. *J Infect Dis* 2013,**207 Suppl 1**:S26-32.
58. Bonacini M. Diagnosis and management of cirrhosis in coinfectd patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007,**45 Suppl 2**:S38-46; discussion S66-37.
59. Berenguer J, Bellon JM, Miralles P, Alvarez E, Sanchez-Conde M, Cosin J, *et al.* Identification of liver fibrosis in HIV/HCV-coinfectd patients using a simple predictive model based on routine laboratory data. *J Viral Hepat* 2007,**14**:859-869.
60. Perrillo RP. The role of liver biopsy in hepatitis C. *Hepatology* 1997,**26**:57S-61S.
61. Knodell R. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. . *Hepatology* 1981,**1**:431-435.
62. Ishak K. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995,**22**:696-699.
63. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994,**20**:15-20.

-
64. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, *et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003,**38**:518-526.
65. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, *et al.* Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002,**36**:986-992.
66. Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziau V, Imbert-Bismut F, *et al.* Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007,**7**:40.
67. Kazemi F, Kettaneh A, N'Kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, *et al.* Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006,**45**:230-235.
68. Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, Sulkowski M, Astemborski J, Thomas DL, *et al.* Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol* 2005,**43**:78-84.
69. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, *et al.* Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006,**43**:1317-1325.
70. Martinez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* 2011,**53**:325-335.
71. Ngo Y, Munteanu M, Messous D, Charlotte F, Imbert-Bismut F, Thabut D, *et al.* A prospective analysis of the prognostic value of biomarkers (FibroTest) in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2006,**52**:1887-1896.

72. Berenguer J, Zamora FX, Aldamiz-Echevarria T, Von Wichmann MA, Crespo M, Lopez-Aldeguer J, *et al.* Comparison of the Prognostic Value of Liver Biopsy and FIB-4 Index in Patients Coinfected With HIV and Hepatitis C Virus. *Clin Infect Dis* 2015,**60**:950-958.
73. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001,**357**:1069-1075.
74. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, *et al.* Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008,**134**:960-974.
75. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007,**5**:1214-1220.
76. de Ledinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol* 2008,**32**:58-67.
77. Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, *et al.* Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010,**51**:828-835.
78. Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A, *et al.* Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol* 2010,**52**:206-210.

79. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, *et al.* Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;**47**:380-384.
80. Sanchez-Conde M, Miralles P, Bellon JM, Rincon D, Ramirez M, Gutierrez I, *et al.* Use of transient elastography (FibroScan(R)) for the noninvasive assessment of portal hypertension in HIV/HCV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2011;**18**:685-691.
81. Merchante N, Rivero-Juarez A, Tellez F, Merino D, Jose Rios-Villegas M, Marquez-Solero M, *et al.* Liver stiffness predicts clinical outcome in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatology* 2012;**56**:228-238.
82. Lemoine M, Katsahian S, Zioli M, Nahon P, Ganne-Carrie N, Kazemi F, *et al.* Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;**28**:1102-1110.
83. Montes Ramirez ML, Pascual-Pareja JF, Sanchez-Conde M, Bernardino De la Serna JI, Zamora Vargas FX, Miralles P, *et al.* Transient elastography to rule out esophageal varices and portal hypertensive gastropathy in HIV-infected individuals with liver cirrhosis. *AIDS* 2012;**26**:1807-1812.
84. Castera L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, *et al.* Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan)

- with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* 2009,**50**:59-68.
85. Perez-Latorre L, Sanchez-Conde M, Rincon D, Miralles P, Aldamiz-Echevarria T, Carrero A, *et al.* Prediction of liver complications in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis with and without HIV coinfection: comparison of hepatic venous pressure gradient and transient elastography. *Clin Infect Dis* 2014,**58**:713-718.
86. Fernandez-Montero JV, Barreiro P, Vispo E, Labarga P, Sanchez-Parra C, Soriano V. Liver stiffness predicts liver-related complications and mortality in HIV patients with chronic hepatitis C on antiretroviral therapy. *AIDS* 2013,**27**:1129-1134.
87. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, *et al.* Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009,**49**:1954-1961.
88. Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Maeda S, Hayashi J. The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *Antiviral Res* 2009,**83**:127-134.
89. Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Ohnishi H, Toyoda K, Taniai H, *et al.* Longitudinal assessment of liver stiffness by transient elastography for chronic hepatitis B patients treated with nucleoside analog. *Hepatol Res* 2011,**41**:1178-1188.

90. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Carrero A, Von Wichmann MA, Lopez-Aldeguer J, Mallolas J, *et al.* Clinical effects of viral relapse after interferon plus ribavirin in patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *J Hepatol* 2013,**58**:1104-1112.
91. Wang JH, Changchien CS, Hung CH, Tung WC, Kee KM, Chen CH, *et al.* Liver stiffness decrease after effective antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: Longitudinal study using FibroScan. *J Gastroenterol Hepatol* 2010,**25**:964-969.
92. Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilabert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006,**12**:1791-1798.
93. Corradi F, Piscaglia F, Flori S, D'Errico-Grigioni A, Vasuri F, Tame MR, *et al.* Assessment of liver fibrosis in transplant recipients with recurrent HCV infection: usefulness of transient elastography. *Dig Liver Dis* 2009,**41**:217-225.
94. Rigamonti C, Donato MF, Fraquelli M, Agnelli F, Ronchi G, Casazza G, *et al.* Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Gut* 2008,**57**:821-827.
95. Macias J, Berenguer J, Japon MA, Giron JA, Rivero A, Lopez-Cortes LF, *et al.* Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfectd with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology* 2009,**50**:1056-1063.

96. Anderson JP, Tchetgen Tchetgen EJ, Lo Re V, 3rd, Tate JP, Williams PL, Seage GR, 3rd, *et al.* Antiretroviral therapy reduces the rate of hepatic decompensation among HIV- and hepatitis C virus-coinfected veterans. *Clin Infect Dis* 2014,**58**:719-727.
97. Lo Re V, 3rd, Kallan MJ, Tate JP, Localio AR, Lim JK, Goetz MB, *et al.* Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. *Ann Intern Med* 2014,**160**:369-379.
98. Hoofnagle JH. Treatment of chronic non-a,non-b hepatitis with recombinant human alpha interferon. *New England Journal of medicine* 1986,**315**:1575-1578.
99. Choo Q. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. . *Science* 1989,**244**:359–362.
100. Di Bisceglie A. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. . *N Engl J Med* 1989,**321**:1506–1510.
101. Davis G. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. . *N Engl J Med* 1989,**321**:1501–1506.
102. Brillanti. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interfer- on alfa-resistant chronic hepatitis C. . *Gastroenterology* 1994,**107**:812–817.
103. Poynard. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for

- treatment of chronic infection with hepatitis C virus. . *Lancet* 1998,**352**:1426–1432.
104. Schvarcz. Combination treatment with interferon alfa-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients who have failed to achieve sustained response to interferon alone: Swedish experience. *J Hepatol* 1995,**23**:17–21.
105. Pawlotsky JM, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J Hepatol* 2015,**62**:S87-S99.
106. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, *et al.* Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004,**351**:438-450.
107. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, *et al.* Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004,**140**:346-355.
108. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, *et al.* Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004,**351**:451-459.
109. Feeney. Antiviral treatment of hepatitis C. *BMJ* 2014,**349**:3308.
110. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014,**146**:1176-1192.
111. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, *et al.* Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C

- infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *The Lancet* 2010,**376**:705-716.
112. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, *et al.* Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011,**364**:2405-2416.
113. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, *et al.* Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011,**364**:1195-1206.
114. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, *et al.* Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011,**364**:2417-2428.
115. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, *et al.* Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014,**384**:414-426.
116. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, *et al.* Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014.
117. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, *et al.* Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase

- 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014,**384**:403-413.
118. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014,**370**:1889-1898.
119. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014,**370**:1483-1493.
120. Naggie S CC, Saag M, *et al.* . Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. . *N Engl J Med* 2015,**373**:705-713.
121. Reddy KR, Bourliere M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology* 2015,**62**:79-86.
122. Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hezode C, Zoulim F, Mathurin P, *et al.* Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis* 2015,**15**:397-404.
123. Charlton M EG, Flamm SL, *et al.* . Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. . *Gastroenterology* 2015,**149**(3):649-659.

-
124. Kohli A KR, Sims Z, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015. *Lancet Infect Dis* 2015.
125. Smith MA MR. Ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C genotype 4 infection. . *Lancet Infect Dis* 2015.
126. Gane EJ HR, An D, et al. . Efficacy of Ledipasvir and Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, for 12 Weeks in Patients With HCV Genotype 3 or 6 Infection. . *Gastroenterology* 2015.
127. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, *et al.* All-Oral 12-Week Treatment With Daclatasvir Plus Sofosbuvir in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: ALLY-3 Phase 3 Study. *Hepatology* 2015.
128. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, *et al.* Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014,**370**:211-221.
129. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, *et al.* Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med* 2015,**373**:714-725.
130. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, *et al.* Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014,**370**:1594-1603.
131. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, *et al.* ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014,**370**:1973-1982.

-
132. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, *et al.* Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014,**370**:1604-1614.
133. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, *et al.* ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014,**147**:359-365 e351.
134. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, *et al.* ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014,**370**:1983-1992.
135. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, Trinh R, Lalezari J, Wang C, *et al.* Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA* 2015,**313**:1223-1231.
136. Hezode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, *et al.* Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2015.
137. Menon R, Badri P, Wang T, Polepally A, Zha J, Khatri A, *et al.* Drug-drug Interaction Profile of the All-Oral Anti-Hepatitis C Virus Regimen of Paritaprevir/Ritonavir, Ombitasvir and Dasabuvir. *J Hepatol* 2015.
138. Lawitz E GE, Pearlman B, *et al.* . Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or

- without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. . *The Lancet* 2015,**385(9973)**:1075-1086.
139. Zeuzem S GR, Reddy KR, et al. . Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. . *Ann Intern Med* 2015,**163(1)**: 1-13.
140. Rockstroh JK NM, Katlama C, et al. . Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. . *The Lancet HIV* 2015, **2(8)**: e319-e327.
141. Sulkowski M HC, Gerstoft J, et al. . Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. . *The Lancet* 2015,**385(9973)**:1087-1097.
142. (AASLD/IDSA). AAftSoLD. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015,**62(3)**:932-954.
143. (AE EH) AEpeEdH. Documento del II consenso español sobre el tratamiento de la hepatitis C. In. <http://www.aeeh.es>; 2015.

-
144. SIDA-SEIMC Gded. MANEJO DE LAS HEPATITIS VIRALES EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH. Guía de Práctica Clínica de GeSIDA. In. <http://www.gesida-seimc.org/>; 2015.
145. Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001;**34**:593-602.
146. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, *et al.* Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;**122**:1303-1313.
147. Camma C, Di Bona D, Schepis F, Heathcote EJ, Zeuzem S, Pockros PJ, *et al.* Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology* 2004;**39**:333-342.
148. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, *et al.* Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2008;**149**:399-403.
149. Rincon D, Ripoll C, Lo Iacono O, Salcedo M, Catalina MV, Alvarez E, *et al.* Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2006;**101**:2269-2274.
150. Sanchez-Conde M, Perez-Latorre L, Rincon D, Miralles P, Maria-Vega C, Lopez JC, *et al.* Effect of eradication of HCV on hepatic venous pressure gradient in HIV-infected patients with compensated HCV-related cirrhosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015.

151. Coverdale SA, Khan MH, Byth K, Lin R, Weltman M, George J, *et al.* Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004;**99**:636-644.
152. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegna L, Mazzella G, *et al.* Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007;**45**:579-587.
153. Fernandez-Rodriguez CM, Alonso S, Martinez SM, Forns X, Sanchez-Tapias JM, Rincon D, *et al.* Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response in HCV-related cirrhosis: outcomes and factors predicting response. *Am J Gastroenterol* 2010;**105**:2164-2172; quiz 2173.
154. Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clin Infect Dis* 2011;**52**:889-900.
155. Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault MP, Giuily N, Castelnau C, *et al.* Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol* 2010;**52**:652-657.
156. Berenguer J, Zamora FX, Carrero A, Von Wichmann MA, Crespo M, López-aldeguer J, *et al.* Effects of Sustained Viral Response in Patients With HIV and Chronic Hepatitis C and Nonadvanced Liver Fibrosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;**66**:280-287
157. Williams R. Global challenges in liver disease. *Hepatology* 2006;**44**:521-526.

158. Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Aguilar-Guisado M, Rios-Villegas MJ, Ruiz-Morales J, Rivero A, *et al.* Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology* 2007,**46**:622-630.
159. Limketkai BN, Mehta SH, Sutcliffe CG, Higgins YM, Torbenson MS, Brinkley SC, *et al.* Relationship of Liver Disease Stage and Antiviral Therapy With Liver-Related Events and Death in Adults Coinfected With HIV/HCV. *JAMA* 2012,**308**:370-378.
160. Sanchez-Conde M, Montes-Ramirez ML, Miralles P, Alvarez JM, Bellon JM, Ramirez M, *et al.* Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients and correlation with noninvasive serum markers. *J Viral Hepat* 2010,**17**:280-286.
161. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, *et al.* Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005,**353**:2254-2261.
162. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, *et al.* Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007,**133**:481-488.
163. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, *et al.* Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007,**45**:1290-1297.
164. Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, *et al.* Transient elastography accurately predicts presence of significant portal

- hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;**27**:1261-1268.
165. Macias J, Camacho A, Von Wichmann MA, Lopez-Cortes LF, Ortega E, Tural C, *et al*. Liver stiffness measurement versus liver biopsy to predict survival and decompensations of cirrhosis among HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS* 2013;**27**:2541-2549.
 166. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver D. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;**53**:1020-1022.
 167. Heagerty PL, T. Pepe, MS. . Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. . *Biometrics* 2000;**56(2)**:337-344.
 168. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, *et al*. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2009;**50**:923-928.
 169. Thomas ES, R. Clift, R. Fefer, A. *et al*. Bone-Marrow Transplantation (First of two parts). *N Engl J Med* 1975;**22(16)**:832-843.
 170. Thomas ES, R. Clift, R. Fefer, A. *et al*. Bone-marrow Transplantation (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;**292(17)**:895-902.
 171. Macías J, Mancebo M, Marquez M, Merino D, Téllez F, Rivero A, *et al*. Low Risk of Liver Decompensation Among Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus–Coinfected Patients With Mild Fibrosis in the Short Term. *Hepatology* 2015;**61(5)**:1503-1511.

172. Branch AD, Van Natta ML, Vachon ML, Dieterich DT, Meinert CL, Jabs DA. Mortality in hepatitis C virus-infected patients with a diagnosis of AIDS in the era of combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2012;**55**:137-144.
173. Merchante N, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, Torre-Cisneros J, Garcia-Garcia JA, Arizcorreta A, *et al.* Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS* 2006;**20**:49-57.
174. Robic MA, Procopet B, Metivier S, Peron JM, Selves J, Vinel JP, *et al.* Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study. *J Hepatol* 2011;**55**:1017-1024.

ANEXO I. Base de datos

introduction

PROGNOSTIC VALUE OF TRANSIENT ELASTOGRAPHY IN HIV/HCV-COINFECTED PATIENTS WITH COMPENSATED LIVER DISEASE

Hospital1-HUGUMPatient code0001

Date last contact visit12/09/2014

Confirmed HIV infection

ARN-HCV positive

Compensated liver disease

Required conditions

Date of the 1st TE measurement26/06/2008

StatusAlive

Cause of death

Brief description of the cause of death

1-1

Characteristics at Baseline

TE and Non-invasive indexes

HCV treatment

HIV control

Outcomes

Clinical Characteristics at Baseline

Date of birth10/01/1965

SexFemale

HIV transmission categoryHetero

CDC disease categoryC

cART2nRTI+1PI

CD4+ cells - n/mm370

Nadir CD4+6

HIV-RNA < 50 copies/mLNo

Date of HCV infection

HCV genotype1

HCV-RNA IU/mL2552523

Liver Biopsy within 12 monthsNo

METAVIR stage

HBsAgNegative

Current alcohol intake > 50 gr/dNo

Current methadone useNo

Current smokingYes

Registro: 1 de 1303Sin filtroBuscar

introduction

PROGNOSTIC VALUE OF TRANSIENT ELASTOGRAPHY IN HIV/HCV-COINFECTED PATIENTS WITH COMPENSATED LIVER DISEASE

Hospital1-HUGUMPatient code0001

Date last contact visit12/09/2014

Confirmed HIV infection

ARN-HCV positive

Compensated liver disease

Required conditions

Date of the 1st TE measurement26/06/2008

StatusAlive

Cause of death

Brief description of the cause of death

1-1

Characteristics at Baseline

TE and Non-invasive indexes

HCV treatment

HIV control

Outcomes

Transient Elastography (TE)

Non-invasive indexes

Date	TE in kPa	Range TE	Success rate	ALT U/L	AST U/L	Platelets 10e3/uL
26/06/2008	17	3	83	38	39	160
07/06/2010	16	2	100	35	46	212
*						

Registro: 1 de 2Sin filtroBuscar

137

introduction

PROGNOSTIC VALUE OF TRANSIENT ELASTOGRAPHY IN HIV/HCV-COINFECTED PATIENTS WITH COMPENSATED LIVER DISEASE

Hospital: 1- HGUGM Patient code: 0001

Date last contact visit: 12/09/2014

Confirmed HIV infection ☒ Status: Alive 1-1

ARN-HCV positive ☒ Required conditions

Compensated liver disease ☒

Date of the 1st TE measurement: 26/06/2008

Cause of death:

Brief description of the cause of death:

Characteristics at Baseline | TE and Non-invasive indexes | HCV treatment | HIV control | Outcomes

Anti-HCV therapy	Drugs	Other (specify)	Date from	To date	Response
<input checked="" type="checkbox"/>					

Registro: 1 de 1 Sin filtro Buscar

Registro: 1 de 1303 Sin filtro Buscar

introduction

PROGNOSTIC VALUE OF TRANSIENT ELASTOGRAPHY IN HIV/HCV-COINFECTED PATIENTS WITH COMPENSATED LIVER DISEASE

Hospital: 1- HGUGM Patient code: 0001

Date last contact visit: 12/09/2014

Confirmed HIV infection ☒ Status: Alive 1-1

ARN-HCV positive ☒ Required conditions

Compensated liver disease ☒

Date of the 1st TE measurement: 26/06/2008

Cause of death:

Brief description of the cause of death:

Characteristics at Baseline | TE and Non-invasive indexes | HCV treatment | HIV control | Outcomes

HIV control during study period (only the first episode)

	Date
cART Interruption <input checked="" type="checkbox"/>	
Virologic Failure: No	
Suboptimal Immune Function: Yes	26/06/2008
Immunosuppression: Yes	26/06/2008

cART Interruption: Interruption of cART (any reason) for >=4 weeks

Virologic Failure: HIV-RNA >200 copies/ml in 2 consecutive occasions

Suboptimal Immune Function: CD4+ <350 cells/mm3 not related to anti-HCV therapy in 2 consecutive occasions

Immunosuppression: CD4+ <200 cells/mm3 not related to anti-HCV therapy in 2 consecutive occasions

Registro: 1 de 1303 Sin filtro Buscar

introduction

PROGNOSTIC VALUE OF TRANSIENT ELASTOGRAPHY IN HIV/HCV-COINFECTED PATIENTS WITH COMPENSATED LIVER DISEASE

Hospital: 1- HGUGM Patient code: 0001

Date last contact visit: 12/09/2014

Status: Alive

1-1

Confirmed HIV infection

ARN-HCV positive

Compensated liver disease

Required conditions

Date of the 1st TE measurement: 26/06/2008

Cause of death

Brief description of the cause of death

Characteristics at Baseline TE and Non-invasive indexes HCV treatment HIV control Outcomes

New AIDS-defining conditions (only the first episode)

New AIDS-defining conditions: No

Date new AIDS-defining conditions

Type according to CDC classification

Hepatocellular carcinoma (first episode)

Hepatocellular carcinoma: No

Date Hepatocellular carcinoma

Method of diagnosis

Liver decompensation (first episode)

Liver decompensation: No

Date liver decompensation

Type liver decompensation:

☐ Ascites ☐ PBE ☐ Hepatic encephalopathy ☐ Variceal bleeding

☐ Hepatorenal syndrome ☐ Non obstructive jaundice

Registro: 1 de 1303 Sin filtro Buscar

ANEXO II

Tabla 13. Características basales de la muestra de 963 pacientes seleccionados para el estudio del objetivo principal. Estos pacientes no habían recibido tratamiento para el VHC o que habiendo sido tratados no lograron respuesta viral sostenida.

	Cohorte de estimación (n=638)	Cohorte de validación (n=325)	Total (n=963)
<u>Sexo</u>			
Varones	486 (72,6%)	264 (81,2%)	750 (77,9%)
Mujeres	152 (23,8%)	61 (18,8%)	213 (22,1%)
<u>Mecanismo de transmisión VIH</u>			
UDVP*	510 (79,9%)	263 (80,9%)	773 (80,3%)
HSH**	24 (3,8%)	15 (4,6%)	39 (4,9%)
Heterosexual	51 (8%)	24 (7,4%)	75 (7,8%)
Vertical	1(0,2%)	2 (0,6%)	3 (0,3%)
Otros-desconocido	39 (6,1%)	15 (4,6%)	54 (5,6%)
NA***	13 (2%)	6 (1,8%)	19 (2%)
<u>Categoría CDC</u>			
A	269 (42,2%)	140 (43,1%)	409 (42,5%)
B	96 (15 %)	38 (11,7%)	134 (13,9%)
C	242 (37,9%)	133 (40,9%)	375 (38,9%)
NA***	31(4,9%)	14 (4,3%)	45 (4,7%)
<u>Tratamiento antirretroviral</u>			
Sin tratamiento	85 (13,3%)	39 (12%)	124 (12,9%)
2 ITIAN + 1 ITINN	206 (32,3%)	91 (28%)	297 (30,7%)
2 ITIAN + 1 IP****	237 (37,1%)	144 (44,3%)	381 (39,6%)
2 ITIAN + 1 INSTI	8 (1,3%)	6 (1,8%)	14 (1,5%)
IP**** en monoterapia	13 (2,0%)	8 (2,5%)	21 (2,2%)
Biterapia basados en IP****	10 (1,6%)	7 (2,2%)	17 (1,8%)
Otros	77 (12,1%)	30 (9,2%)	107 (11,1%)
Desconocidos	2 (0,4%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
<u>Carga Viral-VIH < 50 cp/ml</u>			
No	162 (25,4%)	71 (21,8%)	233 (24,2%)
Sí	459 (71,9%)	244 (75,1%)	703 (73,0%)
Desconocido	14 (2,2%)	9 (2,8%)	23 (2,4%)
NA***	3 (0,5%)	1 (0,3%)	4 (0,4%)

<u>Genotipo VHC</u>					
1		389 (61,0%)	195 (60%)	584 (60,6%)	
2		8 (1,3%)	4 (1,2%)	12 (1,2%)	
3		79 (12,4%)	52 (16,0%)	131 (13,6%)	
4		134 (21,0%)	57 (17,5%)	191 (19,8%)	
Desconocido		11 (1,7%)	8 (2,55)	19 (2,0%)	
NA***		17 (2,7%)	9 (2,8%)	26 (2,7%)	
<u>Antígeno de superficie VHB</u>					
Negativo		548 (85,9%)	289 (88,9%)	837 (86,9%)	
Positivo		24 (3,8%)	15 (4,6%)	39 (4,0%)	
Desconocido		63 (9,9%)	21 (6,5%)	84 (8,7%)	
<u>Ingesta etanol >50 g/d actual</u>					
No		431 (67,6%)	206 (63,4%)	637 (66,1%)	
Sí		73 (11,4%)	44 (13,5%)	117 (12,1%)	
Desconocido		133 (20,8%)	75 (23,1%)	208 (21,6%)	
NA***		1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	
<u>Uso de metadona actual</u>					
No		475 (74,5%)	222 (68,3%)	697 (72,4%)	
Sí		150 (23,5%)	92 (28,3%)	242 (25,1%)	
Desconocido		12 (1,9%)	11 (3,4%)	23 (2,4%)	
<u>Consumo de tabaco actual</u>					
No		99 (15,5%)	60 (18,5%)	159 (16,5%)	
Sí		380 (59,6%)	187 (57,5%)	567 (58,9%)	
Desconocido		158 (24,8%)	77 (23,7%)	235 (24,4%)	
NA***		1 (0,2%)	1 (0,3%)	2 (0,2%)	

*Usuario de Drogas por Vía Parenteral. **Hombres que tienen Sexo con Hombres. ***No Aplicable. ****Inhibidor de la Proteasa.

Tabla 14a. Eventos clínicos observados durante el seguimiento de 963 pacientes seleccionados para el estudio del objetivo principal. Estos pacientes no habían recibido tratamiento para el VHC o que habiendo sido tratados no lograron respuesta viral sostenida

	Cohorte de estimación (n=638)	Cohorte de validación (n=325)	Total (n=963)
<u>Nuevo evento SIDA</u>			
No	604 (94,7%)	304 (93,5%)	908 (94,3%)
Si	30 (4,7%)	19 (5,8%)	49 (5,1%)
Desconocido	3 (0,5%)	0 (0,0%)	3 (0,3%)
NA*	1 (0,2%)	2 (0,6%)	3 (0,3%)
<u>1ª Descompensación hepática</u>			
No	592 (92,8%)	300 (92,3%)	892 (92,6%)
Si	45 (7,1%)	23 (7,1%)	68 (7,1%)
NA*	1 (0,2%)	2 (0,6%)	3 (0,3%)
<u>Tipo de descompensación</u>			
Ascitis	30 (4,7%)	19 (5,8%)	49 (5,1%)
PBE**	1 (0,2%)	1 (0,3%)	2 (0,2%)
Encefalopatía hepática	7 (1,1%)	2 (0,6%)	2 (0,2%)
Sangrado por varices	5 (0,8%)	1 (0,3%)	6 (0,6%)
Síndrome hepatorrenal	2 (0,3%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Ictericia no obstructiva	5 (0,8%)	3 (0,9%)	8 (0,8%)
No descompensación hepática	594 (93,1%)	301 (92,6%)	895 (92,9%)
<u>Hepatocarcinoma (CHC)</u>			
No	625 (98,0%)	316 (97,2%)	941 (97,7%)
Si	11 (1,7%)	7 (2,2%)	18 (1,9%)
NA*	1 (0,2%)	2 (0,6%)	3 (0,3%)
<u>Método diagnóstico de CHC</u>			
Imagen	8 (1,3%)	7 (2,2%)	1 (1,6%)
Biopsia	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Desconocido	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
NA*	450 (70,5%)	227 (69,8%)	677 (70,3%)
<u>Interrupción del TAR</u>			
No	557 (87,3%)	279 (85,8%)	836 (86,8%)
Si	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Desconocido	18 (2,8%)	11 (3,4%)	29 (3,0%)
NA*	0 (0,0%)	3 (0,9%)	3 (0,3%)

<u>Fallo virológico</u>					
No		495 (77,6%)	253 (77,8%)	748 (77,7%)	
Si		138 (21,6%)	66 (20,3%)	204 (21,2%)	
Desconocido		5 (0,8%)	6 (1,8%)	11 (1,1%)	
<u>Función inmune subóptima</u>					
No		435 (68,2%)	206 (63,4%)	641 (66,6%)	
Si		194 (30,4%)	113 (34,8%)	307 (31,9%)	
Desconocido		9 (1,4%)	6 (1,8%)	15 (1,6%)	
<u>Inmunosupresión</u>					
No		522 (81,8%)	272 (83,7%)	794 (82,5%)	
Si		109 (17,1%)	51 (15,7%)	160 (16,6%)	
Desconocido		7 (1,1%)	2 (0,6%)	9 (0,9%)	
<u>Estado</u>					
Vivo		519 (81,3%)	270 (83,1%)	789 (81,9%)	
Muerto		46 (7,2%)	22 (6,8%)	68 (7,1%)	
Perdido en el seguimiento		72 (11,3%)	32 (9,8%)	104 (10,8%)	
Desconocido		1 (0,2%)	1 (0,3%)	2 (0,2%)	
<u>Causas de muerte</u>					
Relacionadas con SIDA		4 (0,6%)	1 (0,3%)	5 (0,5%)	
Relacionadas con hígado		15 (2,4%)	10 (3,1%)	25 (2,6%)	
No relacionadas con SIDA/hígado		25 (3,9%)	8 (2,5%)	33 (3,4%)	
Desconocida		1 (0,2%)	3 (0,9%)	4 (0,4%)	
Vivos		593 (92,9%)	303 (93,2%)	896 (93%)	

Abreviaturas: NA: No aplicable PBE: peritonitis bacteriana espontánea

Tabla 14b. Eventos clínicos observados durante el seguimiento de 963 pacientes seleccionados para el estudio del objetivo principal. Estos pacientes no habían recibido tratamiento para el VHC o que habiendo sido tratados no lograron respuesta viral sostenida.

Eventos sida (Clasificación CDC) - n° (%)	Cohorte de estimación (n=638)	Cohorte de validación (n=325)	Total (n=963)
Neumonías de repetición	7 (1,1%)	4 (1,2%)	11 (1,1%)
Candidiasis esofágica	8 (1,3%)	2 (0,6%)	10 (1%)
Enfermedad por CMV	1 (0,2%)	2 (0,6%)	3 (0,3%)
Neumonía por <i>P. jiroveci</i>	2 (0,3%)	1 (0,3%)	3 (0,3%)
Cáncer cervical invasivo	1 (0,2%)	2 (0,6%)	3 (0,3%)
Linfoma no-Hodgkin de células B	0 (0,0%)	2 (0,6%)	2 (0,2%)
Tuberculosis (Pulmonar o diseminada)	1 (0,2%)	1 (0,3%)	2 (0,2%)
Consunción asociada a VIH	2 (0,3%)	1 (0,3%)	3 (0,3%)
Encefalopatía por VIH	2 (0,3%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
Linfoma de Burkitt	1 (0,2%)	1 (0,3%)	2 (0,2%)
Micobacterias atípicas (diseminada o extrapulmonar)	1 (0,2%)	1 (0,3%)	2 (0,2%)
<i>M. avium complex</i> o <i>M. kansasii</i> (diseminada o extrapulmonar)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
<i>Herpes Simplex</i> : úlceras crónicas (>1mes) o bronquitis, neumonitis o esofagitis.	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Candidiasis bronquial, traqueal o pulmonar	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Linfoma cerebral primario	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Sarcoma de Kaposi	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Desconocido	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)

ANEXO III. Tabla 15. Valores predictivos del punto de corte de rigidez hepática con índice de Youden.

CUT-OFF	Se(%)	Sp(%)	Youden J(%)	Likelihood Ratios		Predictive Values* for SAMPLE Prevalence	
				LR+	1/LR-	PV+(%)	PV-(%)
>= 0.00	100.0	0.0	0.0	1.00	.	7.68	.
>= 2.00	98.0	0.5	-1.5	0.98	0.25	7.57	75.00
>= 3.00	98.0	0.7	-1.4	0.99	0.33	7.58	80.00
>= 4.00	98.0	2.0	-0.0	1.00	1.00	7.68	92.31
>= 5.00	98.0	12.6	10.5	1.12	6.16	8.53	98.67
>= 6.00	93.9	25.0	18.8	1.25	4.08	9.43	98.00
>= 7.00	89.8	41.3	31.1	1.53	4.04	11.28	97.98
>= 8.00	89.8	52.8	42.6	1.90	5.17	13.66	98.42
>= 9.00	85.7	64.9	50.6	2.44	4.54	16.87	98.20
>= 10.00	85.7	73.0	58.7	3.18	5.11	20.90	98.40
>= 11.00	83.7	77.8	61.4	3.76	4.76	23.84	98.28
>= 12.00	81.6	80.6	62.3	4.22	4.39	25.97	98.14
>= 13.00	77.6	84.4	61.9	4.96	3.76	29.23	97.83
>= 14.00	73.5	85.7	59.2	5.15	3.23	30.00	97.49
>= 15.00	73.5	87.4	60.9	5.85	3.30	32.73	97.54
>= 16.00	73.5	88.5	61.9	6.36	3.33	34.62	97.57
>= 17.00	71.4	89.5	60.9	6.79	3.13	36.08	97.41
>= 18.00	65.3	91.2	56.5	7.40	2.63	38.10	96.93
>= 19.00	63.3	92.7	56.0	8.67	2.52	41.89	96.81
>= 20.00	63.3	92.9	56.1	8.87	2.53	42.47	96.81
>= 21.00	61.2	93.5	54.8	9.49	2.41	44.12	96.67
>= 22.00	61.2	94.2	55.5	10.61	2.43	46.87	96.69
>= 23.00	55.1	94.4	49.5	9.83	2.10	45.00	96.19
>= 24.00	55.1	94.6	49.7	10.14	2.11	45.76	96.20
>= 26.00	55.1	95.1	50.2	11.19	2.12	48.21	96.22
>= 27.00	46.9	95.8	42.7	11.06	1.80	47.92	95.59
>= 28.00	40.8	96.1	36.9	10.45	1.62	46.51	95.13
>= 29.00	38.8	96.4	35.2	10.88	1.58	47.50	94.98
>= 30.00	38.8	96.9	35.7	12.69	1.58	51.35	95.01
>= 31.00	36.7	96.9	33.7	12.02	1.53	50.00	94.85
>= 32.00	34.7	97.1	31.8	12.02	1.49	50.00	94.70
>= 33.00	32.7	97.3	29.9	12.02	1.44	50.00	94.55
>= 34.00	30.6	97.3	27.9	11.27	1.40	48.39	94.40
>= 35.00	30.6	97.5	28.1	12.02	1.40	50.00	94.41
>= 36.00	30.6	97.8	28.4	13.87	1.41	53.57	94.43
>= 37.00	28.6	98.0	26.5	14.02	1.37	53.85	94.28
>= 38.00	28.6	98.1	26.7	15.30	1.37	56.00	94.29
>= 39.00	24.5	98.5	23.0	16.03	1.30	57.14	94.00
>= 42.00	20.4	98.5	18.9	13.36	1.24	52.63	93.70
>= 43.00	20.4	98.6	19.0	15.03	1.24	55.56	93.71
>= 44.00	18.4	98.6	17.0	13.52	1.21	52.94	93.56
>= 46.00	18.4	98.8	17.2	15.45	1.21	56.25	93.57
>= 48.00	12.2	99.2	11.4	14.42	1.13	54.55	93.14
>= 49.00	10.2	99.2	9.4	12.02	1.10	50.00	92.99
>= 50.00	10.2	99.3	9.5	15.03	1.11	55.56	93.00
>= 53.00	8.2	99.3	7.5	12.02	1.08	50.00	92.86
>= 54.00	6.1	99.3	5.4	9.02	1.06	42.86	92.71
>= 55.00	6.1	99.5	5.6	12.02	1.06	50.00	92.72
>= 58.00	6.1	99.7	5.8	18.03	1.06	60.00	92.73
>= 62.00	4.1	99.7	3.7	12.02	1.04	50.00	92.59
>= 69.00	4.1	99.8	3.9	24.04	1.04	66.67	92.60
>= 75.00	2.0	99.8	1.9	12.02	1.02	50.00	92.45
> 75.00	0.0	100.0	0.0	.	1.00	.	92.32

(*)SAMPLE prevalence = 7.7%. Abreviaturas: Cutt-off: puntos de corte, Se: sensibilidad, sp: especificidad, LR: cociente de probabilidad, PV+: Valor predictivo positivo, PV-: Valor predictivo negativo.

ABREVIATURAS

ADVP: adictos a drogas por vía parenteral.

AFP: alfa-fetoproteína.

ARN: ácido ribonucleico.

AUROC: área bajo la curva.

AUROC(t): área bajo la curva tiempo dependiente.

CD4: linfocitos T CD4.

CD8: linfocitos T CD8.

CDC: Center for Disease Control.

CMV: citomegalovirus.

CoRIS: Cohorte de la Red de Investigación en Sida.

CV: carga viral.

ELISA/EIA: enzimoimmunoanálisis.

ET: elastografía de transición.

GESIDA: Grupo español para estudio de SIDA.

GPVH: gradiente de presión venosa hepática.

HSH: hombres que tienen sexo con hombres.

HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

IC: intervalo de confianza.

INSTI: inhibidores de la integrasa.

IP: inhibidores de la proteasa.

ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos.

ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

kPa: kilopascales.

NR: no respondedor.

HR: Hazard ratio.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

PEG-IFN: interferón pegilado.

RFT: respuesta fin de tratamiento.

RIQ: rango intercuartílico.

ROC: curvas características operativas del receptor .

ROC(t): curvas características operativas del receptor tiempo dependiente.

RVS: respuesta viral sostenida.

SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

SHR: Subhazard ratio

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

TAR: tratamiento antirretroviral.

VHC: virus de la hepatitis C.

VHB: virus de la hepatitis B.

VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

